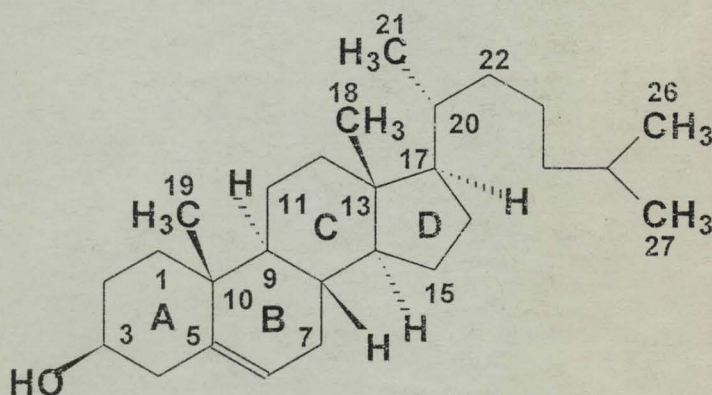


D. P. IGA  
Silvia IGA  
M. ȘERBAN

# STEREOCHIMIE BIOLOGICĂ



Editura Universității din București



D.P. IGA

SILVIA IGA

M. ȘERBAN

# STEREOCHIMIE BIOLOGICĂ

BI 240656

**Editura Universității din București**  
**– 2001 –**

127/02

**Referenți științifici:** C.P. II – dr. Jeana CIOPRAGA  
C.P. I – dr. Horia PETRIDE

© Editura Universității din București  
Șos. Panduri 90-92, București - 76235; Tel./Fax: 410.23.84  
E-mail: editura@unibuc.ro  
Internet: www.editura.unibuc.ro

**B.C.U. Bucuresti**



C20020306

**Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României**  
**IGA DUMITRU PETRU**

**Stereochimie biologică** / D.P. Iga, Silvia Iga,  
M. Șerban. - București, Editura Universității din  
București, 2001

p. ; cm.

Bibliogr.

ISBN 973-575-591-2

I. Iga, Silvia

II. Șerban, M.

54:57

---

*Tiparul s-a executat sub cda 851/2001  
la Tipografia Editurii Universității din București*

---

## Cuprins

### Introducere

1.Considerații generale asupra reacției de oxidare cu acid periodic (reacția Malaprade)

2.Stereochimia glucidelor

2.1.Reprezentări ale alcanilor

2.2.Modalități de determinare a configurației moleculare a compușilor chirali

2.3.Structura glucozei: configurația atomilor de carbon asimetrici

2.4.Structura inelară a monoglucidelor

2.5.Proprietăți fizico-chimice ale glucidelor

2.6.Monoglucide

2.6.1.Trioze

2.6.2.Tetroze

2.6.3.Pentoze

2.6.4.Hexoze

2.6.5.Deoxiglucide

2.7.Derivați ai monoglucidelor

2.7.1.Polioli

2.7.2.Esteri fosfat ai glucidelor (glucide fosforilate)

2.7.2.1.Ribulozo 1,5-bisfosfat

2.7.3.Esteri sulfat ai glucidelor

2.7.4.Metilglicozide

2.7.5.Acidul neuraminic și congenerii săi

2.7.6.Polioli fosforilați

2.7.Poliglucide

2.7.1.Oligoglucide

2.7.1.1.Diglucide

Aplicarea reacției Malaprade la elucidarea structurii dizaharidelor

Glucosil $\beta$ 1-1 $\beta$ glucosil, glucosil $\alpha$ 1-1 $\alpha$ glucosil, glucosil $\beta$ 1- $\alpha$ 1glucosil

Glucosil $\alpha$ 1-2glucoză, glucosil $\beta$ 1-2glucoză

Glucosil $\alpha$ 1-3glucoză (nigeroză), glucosil $\beta$ 1-3glucoză

Glucosil $\beta$ 1-4glucoză (celobioză), glucosil $\alpha$ 1-4glucoză (maltoză), galactosil $\beta$ 1-4glucoză (lactoză)

Glucosil $\alpha$ 1-6glucoză (izomaltoză) și glucosil $\beta$ 1-6glucoză (gențiobioză)

Zaharoză (sucroză, glucopiranosil $\alpha$ 1-2 $\beta$ fructofuranosil)

2.7.2.Oligoglucide constitutive ale glicosfingolipidelor

2.7.2.1.Oligoglucide neutre ale seriilor de glicosfingolipide

Gangliotriaosil (GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc, Gg3)

Gangliotetraosil (Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc, Gg4)

Neolactotetraosil (Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, nLc4)

Lactotetraosil (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, Lc4)

Globotetraosil (GalNAc $\beta$ 1-3Gal $\alpha$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc, Gb4)

Izoglobotetraosil (GalNAc $\beta$ 1-3Gal $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, iGb4)

Mucotetraosil (Gal $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, Mc4)

Artropentaozil (GalNAc $\alpha$ 1-4GalNAc $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-3Man $\beta$ 1-4Glc, Ar5)

Galabiozil (Gal $\alpha$ 1-4Gal, Ga2)

Molupentaozil (Fuc $\alpha$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-2Man $\beta$ 1-3Man $\beta$ 1-4Glc, M15)

Schisto (GalNAc $\beta$ 1-4Glc)

Tetraglucosil-glucoză și tetramanosil-glucoză

2.7.2.2.Oligoglucide provenite din gangliozide

Oligoglucidul gangliozidului GM4 (sialosil-galactoză)

Oligoglucidul gangliozidului GM3 (sialosil-lactoză)

Oligoglucidul ganglioizidului GD3 (disialosil-lactoză)

Oligoglucidul ganglioizidului GT3 (trisialosil-lactoză)

Oligoglucidul ganglioizidului GM1b

Oligoglucidul ganglioizidului GD1c

Oligoglucidul ganglioizidului GM2

Oligoglucidul ganglioizidului GM1a

Oligoglucidul ganglioizidului GD1a

Oligoglucidul ganglioizidului GT1a

Oligoglucidul ganglioizidului GD2

Oligoglucidul ganglioizidului GD1b

Oligoglucidul ganglioizidului GT1b

Oligoglucidul ganglioizidului GQ1b

Oligoglucidul ganglioizidului GT2

Oligoglucidul ganglioizidului GT1c

Oligoglucidul ganglioizidului GQ1c

Oligoglucidul ganglioizidului GP1c

2.7.3. Poliglucide propriu-zise: amidon, glicogen, celuloză, acid polisialic, glicozaminoglicani

2.7.3.1. Amidonul

2.7.3.2. Celuloza

2.7.3.3. Glicozaminoglicani

2.7.3.4. Acid polisialic (acid colominic; catene polisialosil)

Probleme

3. Stereochimia aminoacizilor

3.1. Aminoacizii codificați direct în ADN

3.2. Confirmarea structurii aminoacizilor prin sinteză

3.2.1. Aminarea acizilor  $\alpha$ -halogenați

3.2.2. Sinteza Strecker

3.2.3. Sinteze cu ajutorul acidului malonic a. Halogenoacizi

3.2.3.1. APLICAȚII

Sinteza prolinei

Sinteza cisteinei

Sinteza lizinei

b. Sinteze cu derivați acilamido ai esterului malonic: Ser, Glu, Orn, Met, Leu, Trp

3.2.4. Sinteza Erlenmeyer

3.2.5. Sinteza Bucherer

3.2.6. Sinteza treoninei

3.2.7. Elucidarea structurii argininei

3.3. Reacția aminoacizilor cu ninhidrina

3.4. Aplicarea reacției Malaprade la aminoacizii comuni

3.5. Oxidarea cu periodat a aminoalcoolilor corespunzători aminoacizilor codificați direct în ADN

3.6. Configurațiile sterice ale aminoacizilor

3.7. Roluri funcționale ale proteinelor

Probleme

4. Stereochimia lipidelor

4.1. Acizi grași

4.1.1. Grupul acidului oleic ( $\omega$ -9)

4.1.2. Grupul acidului linoleic ( $\omega$ -6)

4.1.3. Grupul acidului  $\alpha$ -linolenic ( $\omega$ -3)

4.2. Lipide complexe

4.2.1. Fosfolipide

- 4.2.1.1. Fosfoglicerolipide cu un rest fosfatidil
- 4.2.1.2. Cardiolipină
- 4.3. Reacția Malaprade la fosfolipide
- 4.4. Funcții de nivel celular ale fosfatidilglicerolului
- 4.5. Funcții de nivel celular ale fosfoinozitidelor și inozitolfosfaților
- 4.6. Inozitol și inozitolpolifosfați
  - 4.6.1. Inozitol monofosfați
  - 4.6.2. Inozitol bisfosfați
  - 4.6.3. Inozitolfosfați ciclici
  - 4.6.4. Inozitol trisfosfați
  - 4.6.5. Inozitol tetrakisfosfați
- 4.7. Configurația sterică a fosfoglicerolipidelor și a glicoglicerolipidelor
- 4.8. Configurația sterică a fosfosfingolipidelor și glicosfingolipidelor
- 4.9. Sfingofosfolipide: sfingozin 1-fosfat, sfingozin-fosforil-colină, sfingomielină
- Probleme
- 5. Stereochimia nucleotidelor
  - Probleme
- 6. Stereochimia izoprenoidelor și steroizilor
  - 6.1. Izoprenoide
  - 6.2. Compuși steroizi
    - 6.2.1. Clasificarea compușilor steroizi
      - 6.2.1.1. Clasificarea steroizilor după numărul de atomi de carbon
  - Estran
  - Androstan
  - Pregnan
  - Colan
  - Colestan
  - 6.2.1.2. Clasificarea steroizilor după funcțiile biochimice și fiziologice
  - Spectroscopia colesterolului și a altor steroizi
  - Specetrele IR ale unor compuși hidroxilați
  - Spectrul RMN al colesterolului și a altor steroizi
  - 6.2.2. Intermediari de biosinteză ai colesterolului
  - 6.2.3. Provitamina D
  - 6.2.4. Acizii biliari
  - 6.2.5. Hormoni androgeni
  - 6.2.6. Hormoni estrogeni
  - 6.2.7. Hormoni gestageni
  - 6.2.8. Hormoni mineralocorticoizi și glucocorticoizi
  - Probleme
- 7. Stereochimia reactivilor naturali speciali
  - 7.1. Reacția de fosforilare
  - 7.2. Reacția de acilare: coenzima A
  - 7.3. Reacția de carboxilare: biotina
  - 7.4. Reacția de hidrogenare-dehidrogenare
    - 7.4.1. Piridin nucleotidele: NMN, NAD, NADP
    - 7.4.2. Flavin coenzimele
  - 7.5. Acidul lipoic
  - 7.6. Grupa acidului folic
  - 7.7. S-Adenozil-L-metionina
  - 7.8. Reacția de sulfatare: 3'-fosfoadenozin 5'-fosfosulfat (PAPS)
  - 7.9. Glucide activate

- 7.9.1. Activarea glucozei și galactozei
- 7.9.2. Activarea N-acetilglucozaminei și N-acetilgalactozaminei
- 7.9.3. Activarea esterilor sulfat ai N-acetilgalactozaminei
- 7.9.4. Activarea acizilor glucuronic și galacturonic
- 7.9.5. Forma activată a D-xilozei și L-arabinozei
- 7.9.6. Activarea L-fucozei
- 7.9.7. Activarea manozei
- 7.9.8. Activarea acizilor sialici
- 7.9.9. Activarea diacilglicerolului

#### Probleme

- 8. Stereochimia sulfatidelor
- 8.1. Sulfatide din seria galactoză
- 8.2. Sulfatide din seria lactoză
- 8.3. Sulfatide glucuronilate din seria neolactotetraoză
- 8.4. Sulfo-trihexozil-ceramide din seria mucotetraoză
- 8.5. Sulfo-glicosfingolipide din seria ganglio
- 8.5.1. Sulfo-gangliotriaozil-ceramid
- 8.5.2. Gangliotriaozilceramid di-sulfatat
- 8.5.3. Gangliotetraozil ceramid di-sulfatat
- 8.6. Sulfoglicosfingolipide din seria neolactotetraoză
- 8.7. Sulfo-globo-pentaozilceramidul
- 8.8. Ester sulfat al unui izomer al ganglioizidului GM4
- 9. Stereochimia structurilor oligoglucidice cu activități de grup sanguin

#### Probleme

- 10. Stereochimia glicoglicerolipidelor neutre, glicoglicerolipidelor acilate, glicoglicerolipidelor acide
- 10.1. Monoglicozilglicerolipide neutre
- 10.2. Monogalactozil diacilglicerol
- 10.3. Desulfoseminolipid
- 10.4. Monoglicozil glicoglicerolipide acilate
- 10.5. Izomeri diglicozildiacylglicerol
- 10.6. Triglicozil- și tetraglicozildiacylglicerol izomeri
- 10.7. Glicoglicerolipide acide
- 10.7.1. Glicoglicerolipide esteri sulfat (seminolipid)
- 10.7.2. Glicoglicerolipide derivați sulfonici (sulfonoglicoglicerolipide)

#### Probleme

- 11. Stereochimia vitaminelor liposolubile
- 11.1. Vitamina A (axeroftoli)
- 11.2. Vitamina D (calciferoli)
- 11.3. Vitamina E (tocoferoli)
- 11.4. Vitamina K (filochinone, menachinone)
- 11.5. Vitamina F (acizi grași polinesaturați) (v. Cap Lipide)

#### Probleme

- 12. Răspunsuri la probleme

#### Cap.2. Glucide

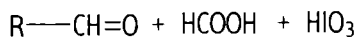
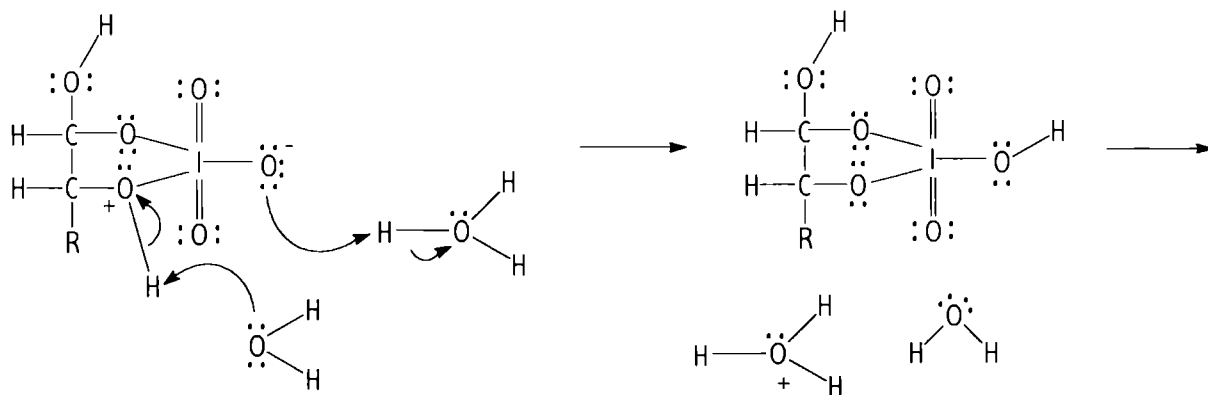
Cap. 3. Reacția Malaprade pentru cei 19 aminoalcooli corespunzători aminoacizilor codificați direct în ADN

#### Cap. 4. Lipide

#### Cap. 5. Nucleotide

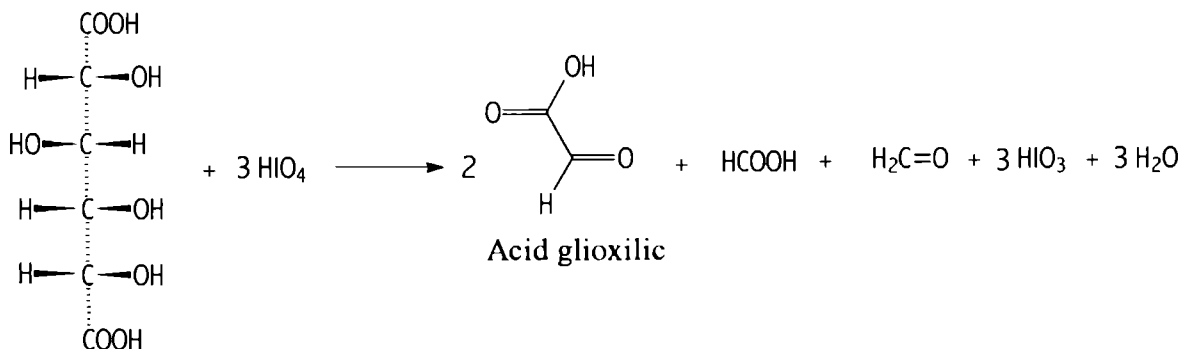
#### Cap. 6. Izoprenoide și steroizi

#### Cap. 7. Reactivi naturali speciali



Este important de reținut faptul că gruparea carbonil este oxidată la un acid carboxilic. Clivarea grupărilor diol duc la grupări carbonil, care suferă oxidare ulterioară la acizi dacă grupările hidroxil sunt inițial adiacente la grupări carbonil. Doar ultimul atom de carbon al glucozei, carbonul 6, rămâne ca formaldehidă în cadrul etapei carbonilice.

Acizii carboxilici nu participă la oxidare. Acidul glucaric, de exemplu, reacționează cu doar trei moli de ion periodat:



În cuprinsul lucrării de față, reacția Malaprade va fi utilizată în mod constant.

Obiectivul prioritar al stereochemiei este studiul structurii tridimensionale a moleculelor. Considerațiile stereochemice sunt importante atât pentru înțelegerea izomeriei cât și pentru asimilarea cercetărilor privind mecanismul reacțiilor chimice, deoarece în cadrul mecanismului unei reacții este implicată și stereochemia acesteia; cu alte cuvinte, trebuie cunoscută orientarea relativă tridimensională a particulelor aflate în reacție în orice moment al desfășurării ei.

Lucrarea de față trebuie considerată **în continuitate și în complementaritate**, în primul rând, cu lucrările anterioare ale autorilor, fie în domeniul Chimiei Organice, fie al Biochimiei. În al doilea rând, STEREOCHIMIA BIOLOGICĂ trebuie considerată în aceeași relație cu lucrări similare din domeniu, fie ele apărute înăuntrul fie înafara țării.

Privită ca tot unitar, lucrarea de față are următoarele caracteristici. (i) O mare parte din materialul tratat este nou, astfel că modul de receptare al studenților, cercetătorilor, profesorilor, etc., este extrem de important pentru dezvoltarea unor inițiative inserate aici. (ii) Scopul urmărit cu consecvență de autori este redarea, cu maximă fidelitate, a structurii native a unor compuși biologici activi. În acest sens subliniem importanța utilizării modelelor atomice pentru o înțelegere deplină a relației dintre structurile plane (formule de proiecție) sau cele redată în plan, pe de o parte, și cele tridimensionale, pe de altă parte.

Termenul de STEREOCHIMIE BIOLOGICĂ se justifică cel puțin prin faptul că însăși esența stereochemiei – raportarea la simetrie – provine din Biologie. Într-adevăr, unul dintre inițiatorii principali ai Stereochemiei, L. Pasteur, a adus contribuții științifice memorabile, și cu grade remarcabile de suprapunere, în trei domenii majore ale Științelor naturii – Chimia, Biologia, Medicina. Pasteur, pentru a explica activitatea optică a unor compuși organici și anorganici, a utilizat concepte desprinse din Biologie: similar cu organismele lipsite de axe sau plane de simetrie, moleculele sau agregatele compușilor care rotesc lumina plan-polarizată sunt asimetrice. Progresele ulterioare ale Chimiei și Fizicii, îndeosebi tehnica difracției cu raze X și spectroscopia RMN, la care se adaugă studiul proprietăților biologice, au confirmat ipotezele lui Pasteur. De fapt, ce-a dintâi premiză a Stereochemiei, conform lucrărilor lui Van't Hoff, este distribuția spațială relativă a atomilor în cadrul structurilor moleculare sau supramoleculare.

Lucrarea de față este formată din 11 capitole inegale ca întindere. Primul capitol prezintă mecanismul reacției Malaprade – oxidarea cu acid periodic a compușilor tip 1,2-diol. De altfel reacția Malaprade este utilizată pe parcursul întregii cărți ca exercițiu real sau anticipativ. Capitolul al doilea tratează stereochemia glucidelor – monoglucide cu 3-6 atomi de carbon, oligoglucide formate din 2-7 unități monoglucidice și poliglucide propriu-zise: amidon, celuloză, glicozaminoglicani, acid colominic. Acest capitol este mai extins pentru că tratează un grup de oligoglucide descoperite relativ recent – oligoglucidele unor glicosfingolipide neutre și oligoglucidele gangliozidelor. Capitolul 3, Stereochemia Aminoacizilor, se ocupă aproape exclusiv de cei 20 de aminoacizi codificați direct în ADN. În acest capitol s-a accentuat confirmarea structurii printr-o serie de metode de sinteză, aplicarea reacției Malaprade la aminoacizi și cetoacizi și, îndeosebi, aplicarea acestei reacții la cei 19 aminoalcooli corespunzători aminoacizilor comuni; se ajunge pe această cale, printr-o metodă chimică, la aldehidele produse prin acțiunea aminoacid oxidazelor și decarboxilare. Capitolul 4, Stereochemia Lipidelor, tratează atât structura unor lipide simple – acizii grași – cât și a unor lipide complexe, fosfoglicerolipide și fosfosfingolipide. Prezentarea configurației native a acizilor grași polinesaturați – structura în formă de U – se bazează pe argumente fizico-chimice dar și pe cele biochimice: fragmentele terminale ajung unul în proximitatea celuilalt prin reacția enzimatică de ciclizare. În cadrul fosfoglicerolipidelor s-a aplicat nomenclatura *sn* (*stereochemical numbering*, nomenclatura stereochemică); a fost acordată o atenție deosebită fosfoinozitudelor. Capitolul 5, Stereochemia Nucleotidelor, este sumar pentru că argumentele privind structura și configurațiile acestor substanțe sunt prezentate pe larg în CHIMIA BIOORGANICĂ (v. Bibliografia). Capitolul 6, Stereochemia Izoprenoidelor și Steroizilor,

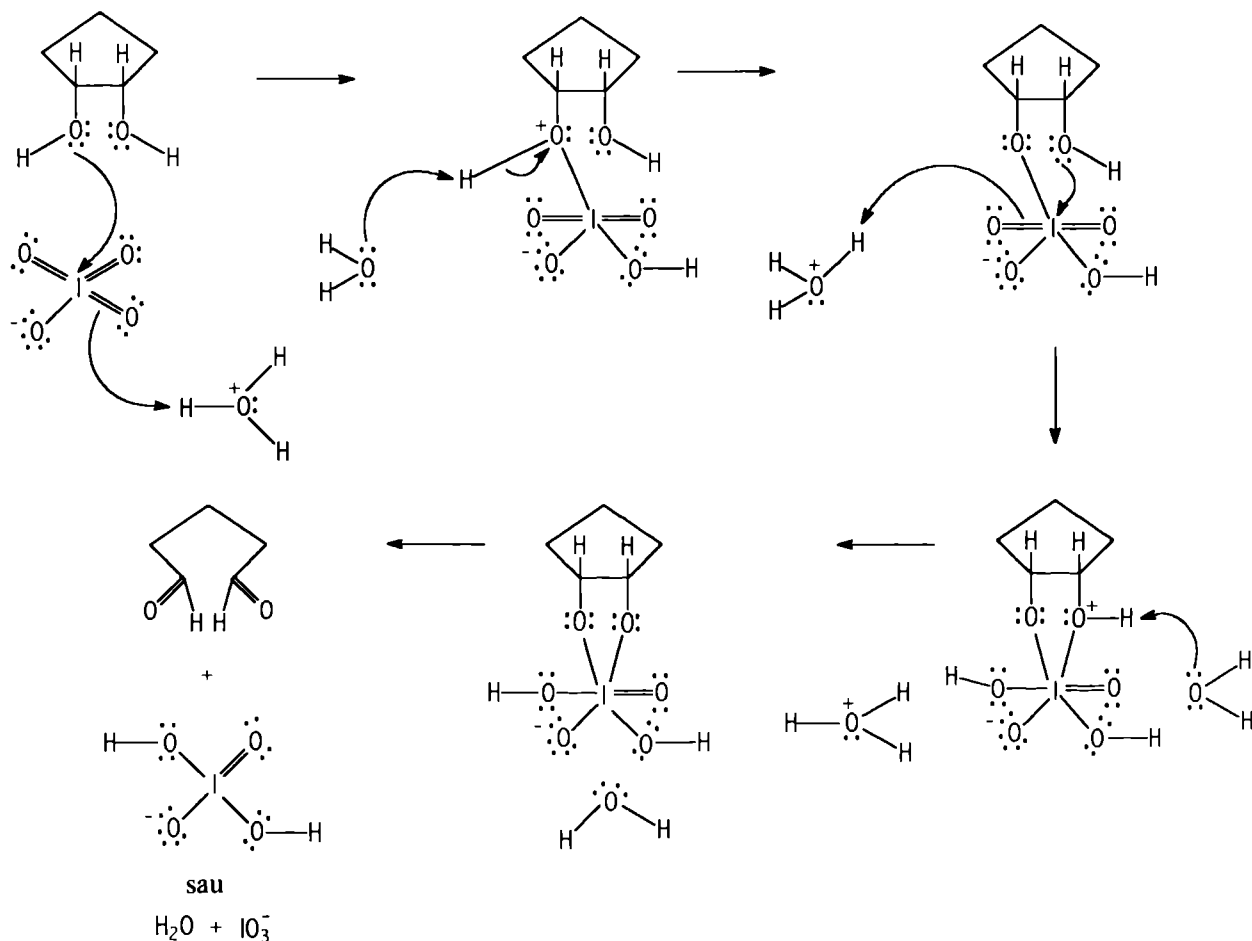
evidențiază numărul, relativ ridicat, de centre chirale în molecula compușilor steroizi și expunerea într-o manieră neechivocă a acestora. Similar s-a procedat și în Capitolul 7, Stereochimia Reactivilor Naturali Speciali. În capitolele 8, 9, 10 – care au avut ca subiect stereochimia sulfatidelor, stereochimia structurilor oligoglucidice cu activități de grup sanguin și, respectiv, a glicoglicerolipidelor – a fost preferată, similar cu Capitolul 2, structura inelelor glucidice tip *scaun*, care este cea mai completă. În Capitolul 11, Stereochimia Vitaminelor Liposolubile, s-au păstrat aceleași principii: evidențierea centrelor chirale și redarea lor cu maximă fidelitate.

Deosebit de dificilă a fost selectarea argumentării fizico-chimice a structurilor prezentate; o mare parte din aceasta a fost prezentată în lucrările anterioare – CHIMIA BIOORGANICĂ și GLICOLIPIDELE. Având în vedere că s-a acumulat o cantitate enormă de rezultate, suplimentarea acestei argumentări a fost lăsată pe seama experienței și competenței specialistului.

Autorii

# 1. CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA REACȚIEI DE OXIDARE CU ACID PERIODIC (REAȚIA MALAPRADE)

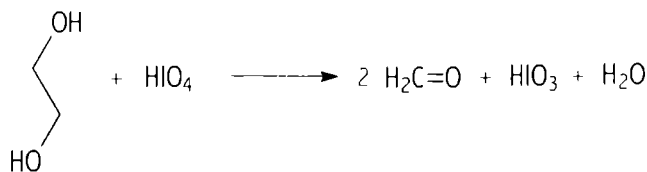
Un agent oxidant cu multiple utilizări în Chimia Organică, Biochimie și Histologie este acidul periodic. Inițial, acest reactiv a fost utilizat în Chimia glucidelor dar ulterior a fost utilizat cu același succes în domeniul nucleotidelor, lipidelor, aminoacizilor, etc. Reprezentarea cea mai cunoscută a acidului periodic este  $\text{HIO}_4$  dar el există în soluții apoase ca formă dihidratată,  $\text{H}_5\text{IO}_6$ . Reactivul clivează în mod selectiv legătura carbon-carbon în 1,2-dioli, 1-amino 2-hidroxi,  $\alpha$ -hidroxialdehide, și  $\alpha$ -hidroxicetone. Reacția decurge la temperatura camerei sau la temperaturi mai scăzute în soluții apoase sau metanolice; primul solvent este ideal pentru glucide, care nu sunt foarte solubile în solvenți organici. Reacția are loc printr-un intermediar ciclic, așa cum este ilustrat pentru *cis*-1,2-ciclopentandiol:



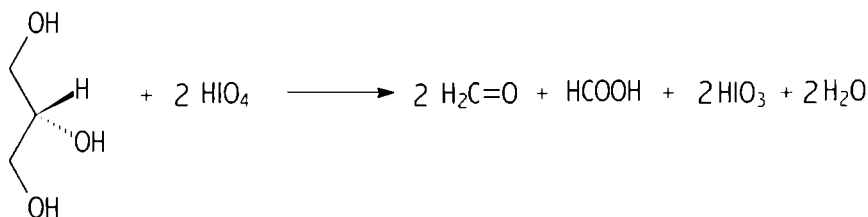
Așa cum era de așteptat în privința unui asemenea intermediar, *cis* diolii reacționează mai repede decât *trans* diolii. Grupările alcool secundare din 1,2-ciclopentandiol sunt convertite la grupări carbonil în cadrul produsului. În ansamblu, grupările hidroxil sunt transformate în grupări carbonil ca rezultat al clivării legăturii carbon-carbon.

Compușii polihidroxilici se fragmentează în reacția cu acidul periodic astfel:

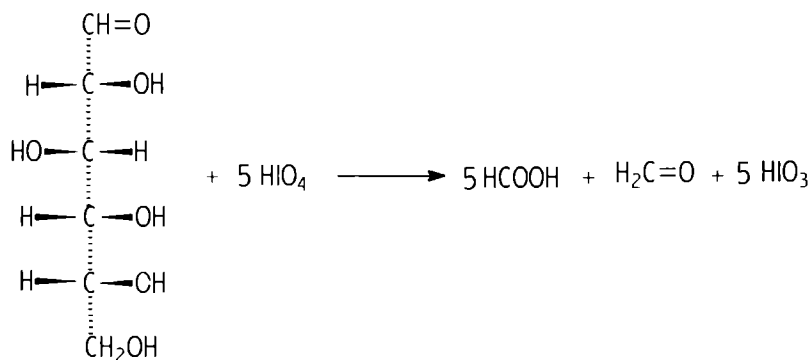
- cea mai simplă substanță care reacționează cu acidul periodic este etilenglicolul (1,2-etandiol); de fapt, etilenglicolul se utilizează în mod curent în reacția Malaprade pentru a distruge excesul de acid periodic neconsumat în cursul reacției:



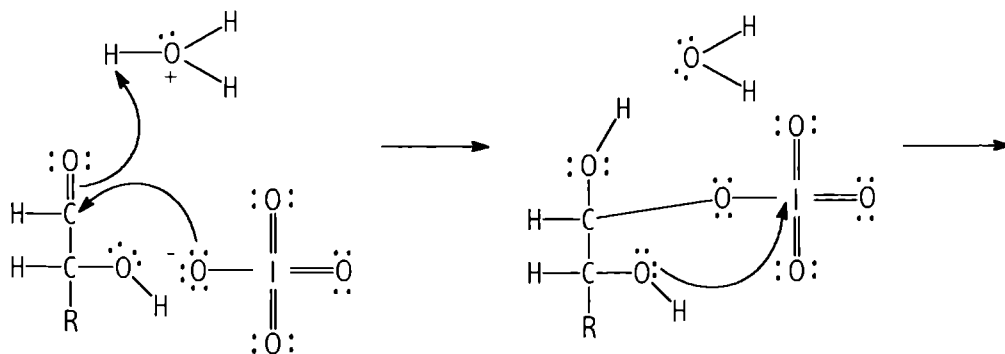
- glicerolul (glicerina) nu numai că reacționează cu acidul periodic dar această reacție constituie un standard pentru evaluarea consumului de acid periodic în diferite transformări oxidative:

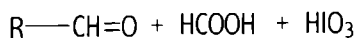
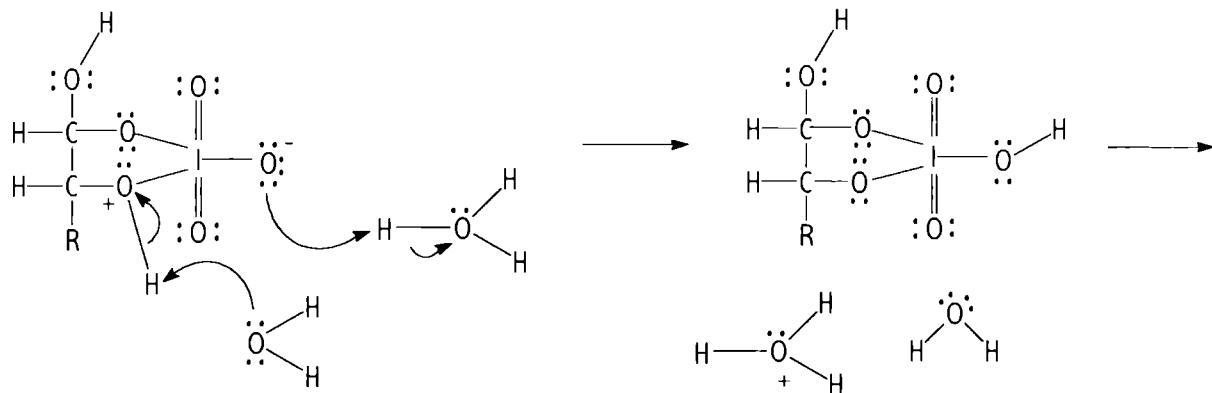


- un compus polihidroxic cum este D(+) -glucoza reacționează pentru a da mai multe fragmente. Atomii de carbon 1-5 devin acid formic, iar C-6 este transformat în formaldehidă în momentul definitivării degradării:



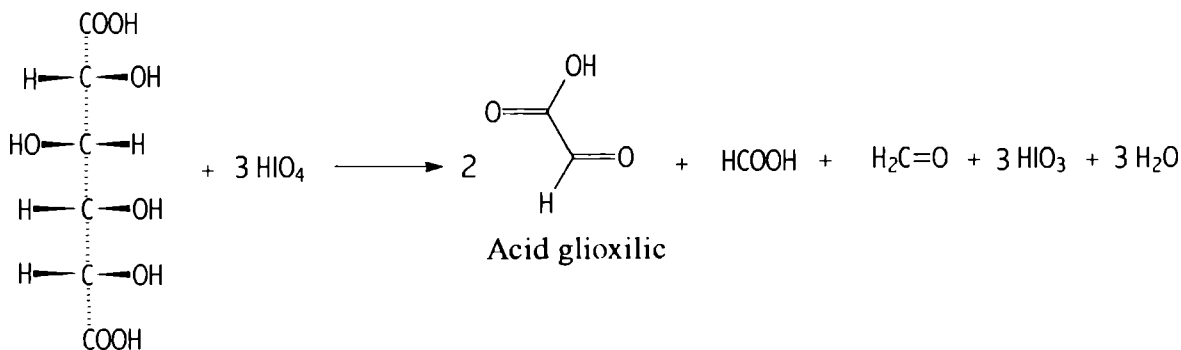
O problemă interesantă este legată de modul în care gruparea carbonil reacționează cu acidul periodic. Studii de marcarea cu izotopi radioactivi au demonstrat că ionul periodat atacă gruparea carbonil în mod direct ca un nucleofil:





Este important de reținut faptul că gruparea carbonil este oxidată la un acid carboxilic. Clivarea grupărilor diol duc la grupări carbonil, care suferă oxidare ulterioară la acizi dacă grupările hidroxil sunt inițial adiacente la grupări carbonil. Doar ultimul atom de carbon al glucozei, carbonul 6, rămâne ca formaldehidă în cadrul etapei carbonilice.

Acizii carboxilici nu participă la oxidare. Acidul glucaric, de exemplu, reacționează cu doar trei moli de ion periodat:



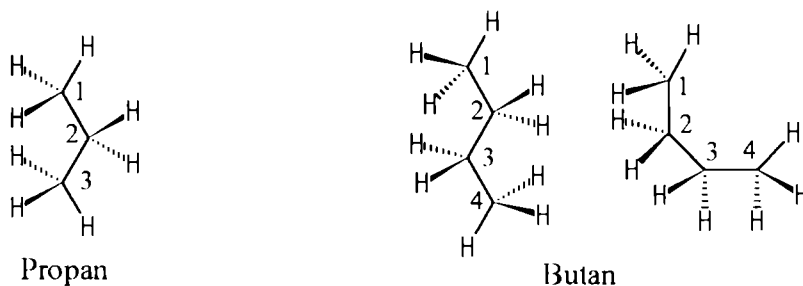
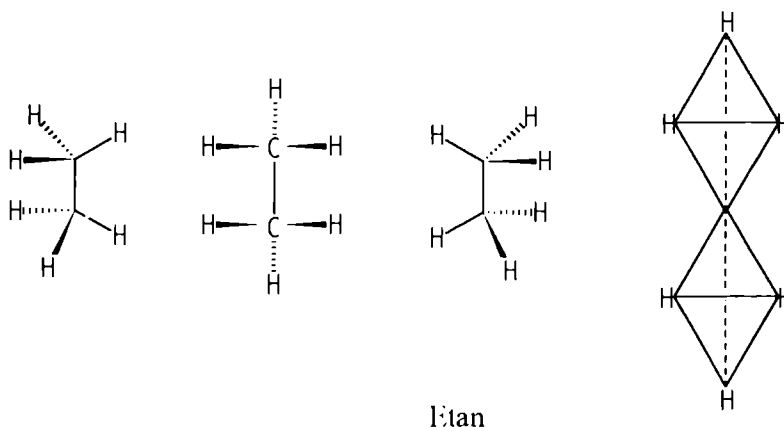
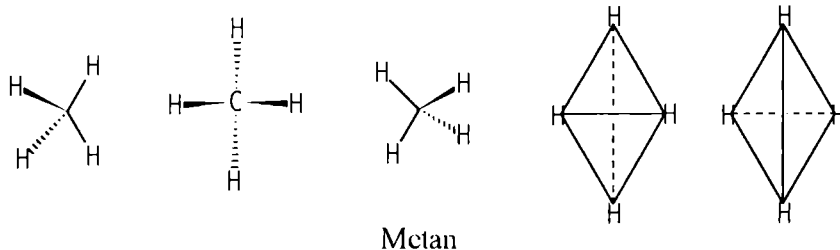
În cuprinsul lucrării de față, reacția Malaprade va fi utilizată în mod constant.

## 2.STEREOCHIMIA GLUCIDELOR

### 2.1.REPREZENTĂRI ALE ALCANILOR

Stereochimia este definită ca fiind studiul structurii tridimensionale a moleculelor. Considerațiile stereochemice sunt importante atât pentru izomerie cât și pentru înțelegerea mecanismului reacțiilor chimice. Astfel, în cadrul mecanismului unei reacții este implicată și stereochimia reacției; cu alte cuvinte, orientarea relativă tridimensională a particulelor aflate în reacție în orice moment al desfășurării acesteia.

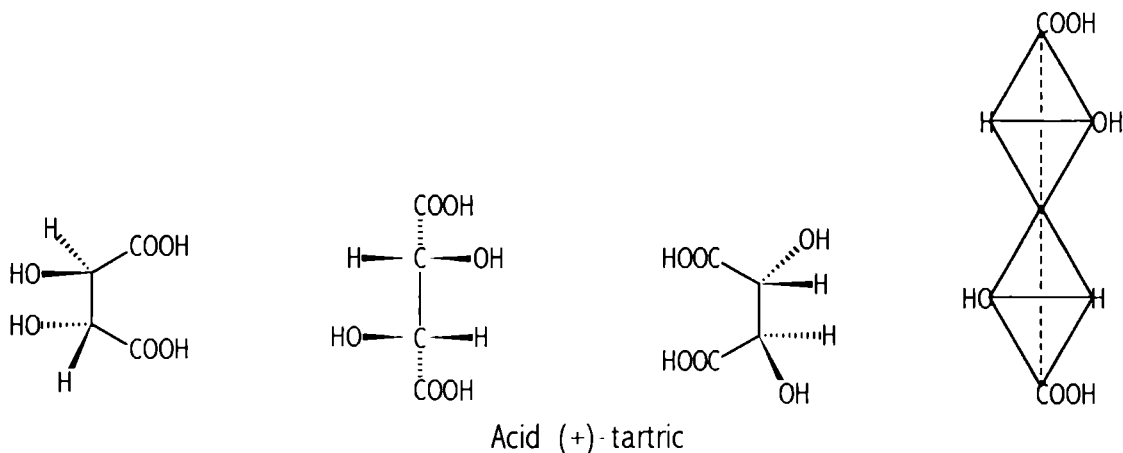
Descoperirea tetravalenței atomului de carbon a fost urmată în scurtă vreme de găsirea distribuției legăturilor atomului de carbon în spațiu: în cazul alcanilor aceste valențe sunt distribuite după axele unui tetraedru. În acest moment au apărut, din mulțimea enormă de reprezentări posibile, niște reprezentări convenționale – perspectivice și tetraedrice – necesare comunicării. De ex., pentru metan, etan, propan, butan aceste reprezentări sunt următoarele:



În cazul metanului și etanului, primele trei reprezentări sunt perspectivice iar ultimele două – tetraedrice. După cum se observă, pentru propan a fost prezentată o singură formulă iar pentru butan două reprezentări, de fiecare dată perspectivice. Pentru butan, relația dintre cele două formule este următoarea: atomii de carbon C-2 și C-3 sunt prochirali.

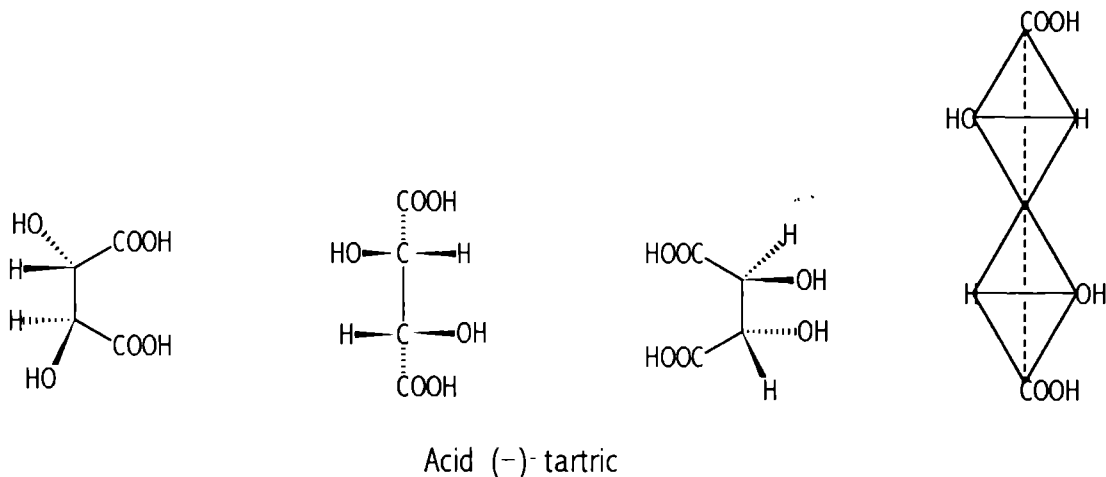
## 2.2. MODALITĂȚI DE DETERMINARE A CONFIGURAȚIEI MOLECULARE A COMPUȘILOR CHIRALI

O problemă fundamentală pe care stereochemia a trebuit să o rezolve a constat în atribuirea de modele spațiale pentru compuși optic activi (cu moleculă asimetrică sau chirală). Un compus extrem de important în această privință a fost (+)-glicerinaldehida, pentru că multe glucide naturale (glucoza, galactoza, manoză, fructoza) se transformă prin scurtarea catenei (v. mai jos) în (+)-glicerinaldehidă. Primul compus pentru care s-a decoperit modelul spațial printr-o metodă directă a fost acidul (+) tartric. Acidul (+)-tartric se găsește în natură mult mai abundent decât enantiomerul său, acidul (-)-tartric. Modelul molecular al acidului (+)-tartric a fost atribuit prin difracție cu raze X asupra cristalelor de tartrat mixt de sodiu și rubidiu (J. M. Bijvoet, 1951):



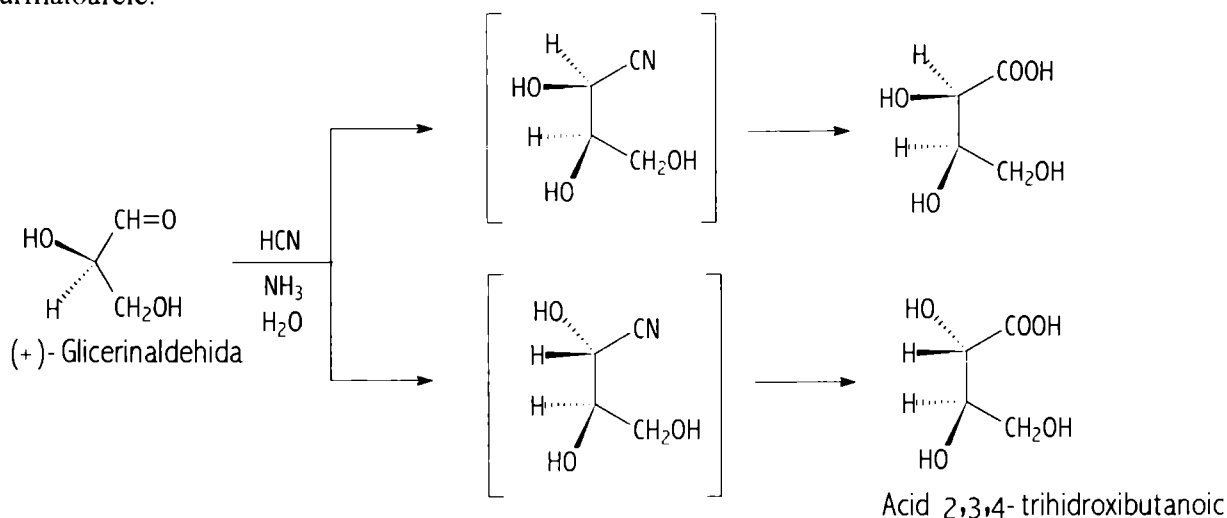
Prin urmare cele patru structuri, primele trei – perspective iar cea de-a patra – tetraedrică, reprezintă formula acidului (+)-tartric.

Deoarece molecula acidului (-)-tartric este imaginea în oglindă a acidului (+)-tartric, reprezentarea acidului (-)-tartric prin formule similare este următoarea:

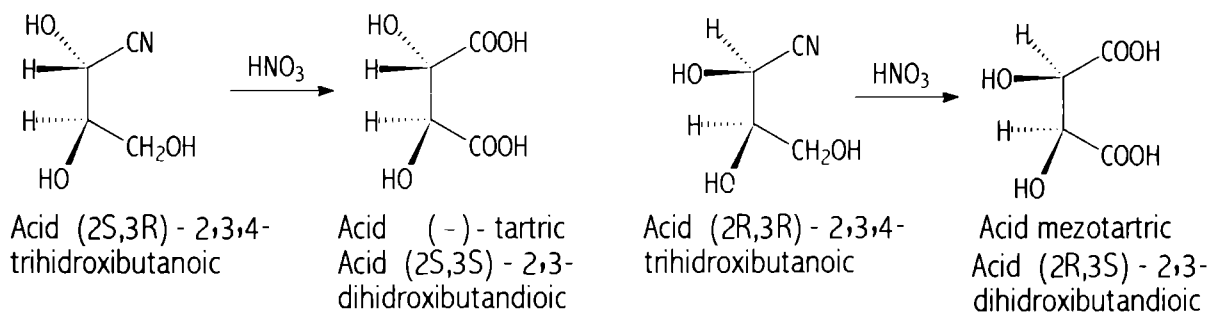


S-a observat apoi că (+)-glicerinaldehida se transformă, prin reacții chimice, în acid (-)-tartric (A. Wohl, 1917). S-a pornit de la dimetilacetal (+)-glicerinaldehidă care a fost hidrolizată cu acid sulfuric diluat la (+)-glicerinaldehidă liberă. (+)-Glicerinaldehida a fost tratată cu un amestec de acid cianhidric și amoniac apos pentru a obține cianhidrinele; acestea au fost hidrolizate, în amestec, la hidroxiacizi. Se observă că, prin reacția (+)-glicerinaldehidei cu acidul cianhidric, în molecula produsului de reacție apare un centru chiral (centru de asimetrie) suplimentar; produșii se

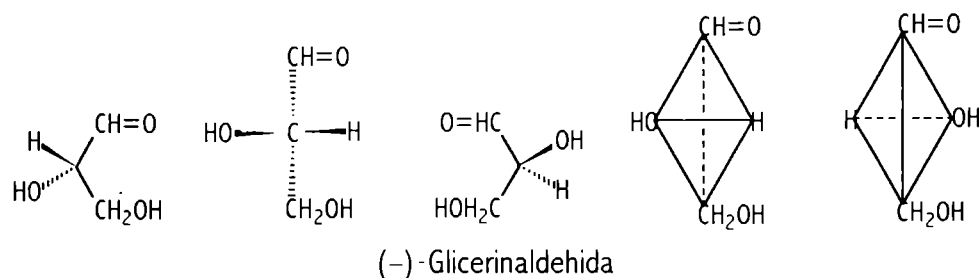
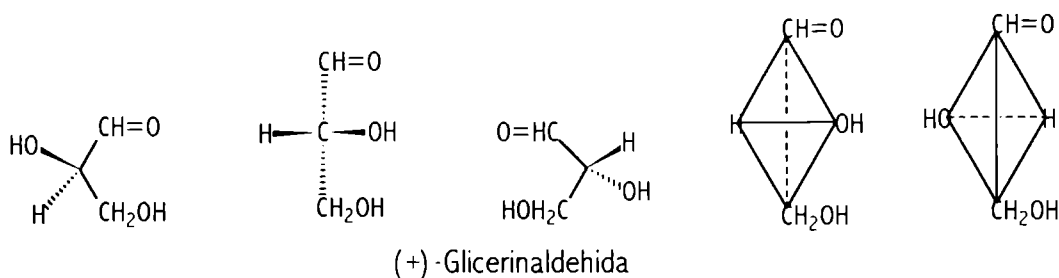
numesc diastereoizomeri, se formează în cantități egale și pot fi separați unul de celălalt prin recristalizare, deoarece au proprietăți fizice diferite (de ex., solubilitatea). Reacțiile sunt următoarele:



Cei doi acizi trihidroxibutanoici sunt separați și oxidați la acizii tartrici corespunzătoare:



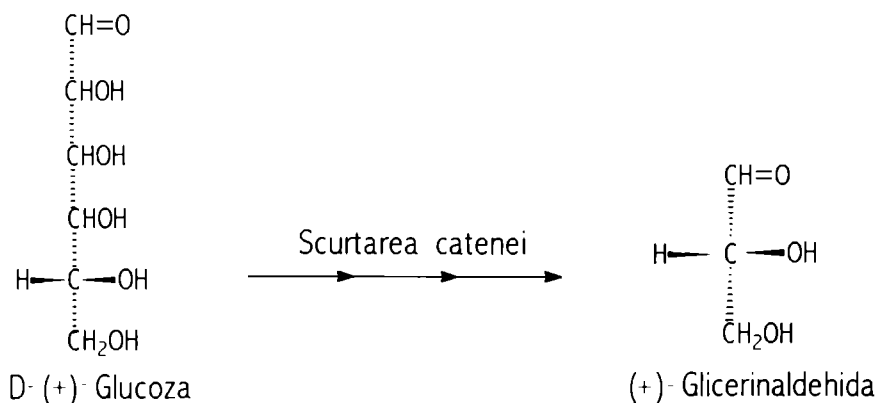
(Pentru sensul simbolurilor R și S, vezi la Bibliografie Chimie Bioorganică, 1996). Din experimentul de mai sus a rezultat formula configurațională, perspectivă și tetraedrică a (+)-glicerinaldehidei și, implicit, modelele corespunzătoare (-)-glicerinaldehidei:



Odată cunoscută structura (+)-glicerinaldehidei, au fost determinate structurile a o serie de compuși, în mod indirect, prin intermediul relațiilor chimice și biochimice cu (+)-glicerinaldehida sau cu (-)-glicerinaldehida.

### 2.3. STRUCTURA GLUCOZEI: CONFIGURAȚIA ATOMILOR DE CARBON ASIMETRICI

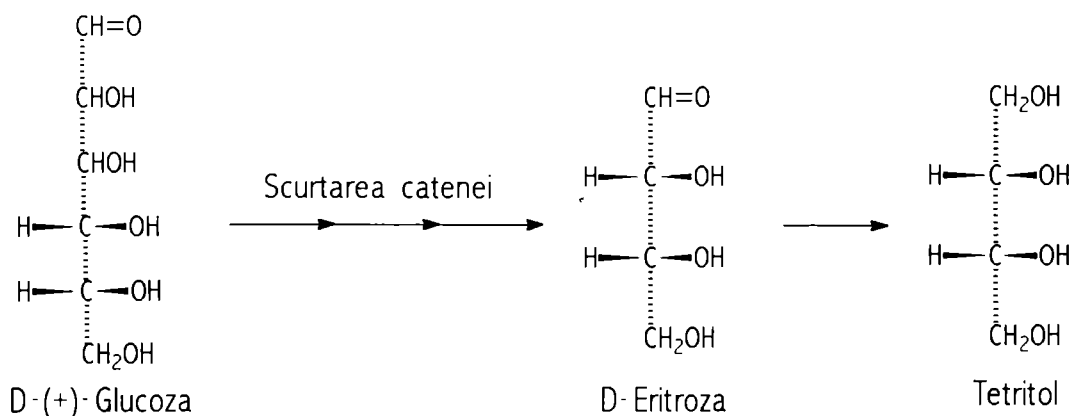
Atomii de carbon asimetrici ai moleculei de glucoză, la forma deschisă, sunt: C-2, C-3, C-4, C-5 (prin formarea structurilor inelare, apare un atom de carbon asimetric suplimentar, C-1; v. mai jos). 1. Scurtarea moleculei glucozei până la aldotrioza corespunzătoare duce la (+)-glicerinaldehidă. (O serie de reacții de scurtare și alungire a catenei glucidelor sunt prezentate în „Chimia Bioorganică”, D. P. Iga, Silvia Iga, M. Șerban, Ed. Univ. București, 1996). Prin urmare atomul de carbon C-5 al glucozei are configurația (+)-glicerinaldehidei iar reacțiile sunt următoarele:

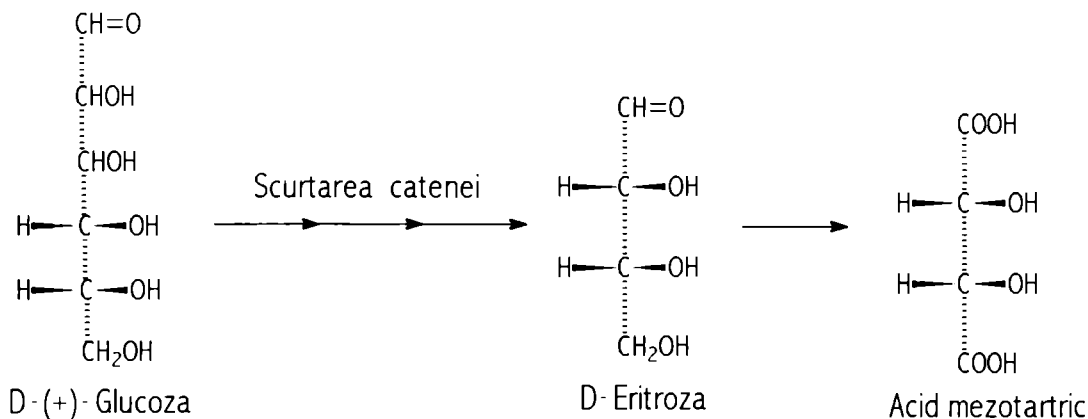


**Conform convențiilor stereochemice: compușii care derivă, prin transformări chimice, din (+)-glicerinaldehidă sau care pot fi transformați în (+)-glicerinaldehidă, aparțin seriei sterice D; deoarece, în cazul glucidelor apartenența la una dintre cele două serii sterice este determinată de configurația atomului de carbon asimetric C-5 (cel mai depărtat de gruparea carbonil), (+)-glucoza este desemnată D-(+)-glucoză.**

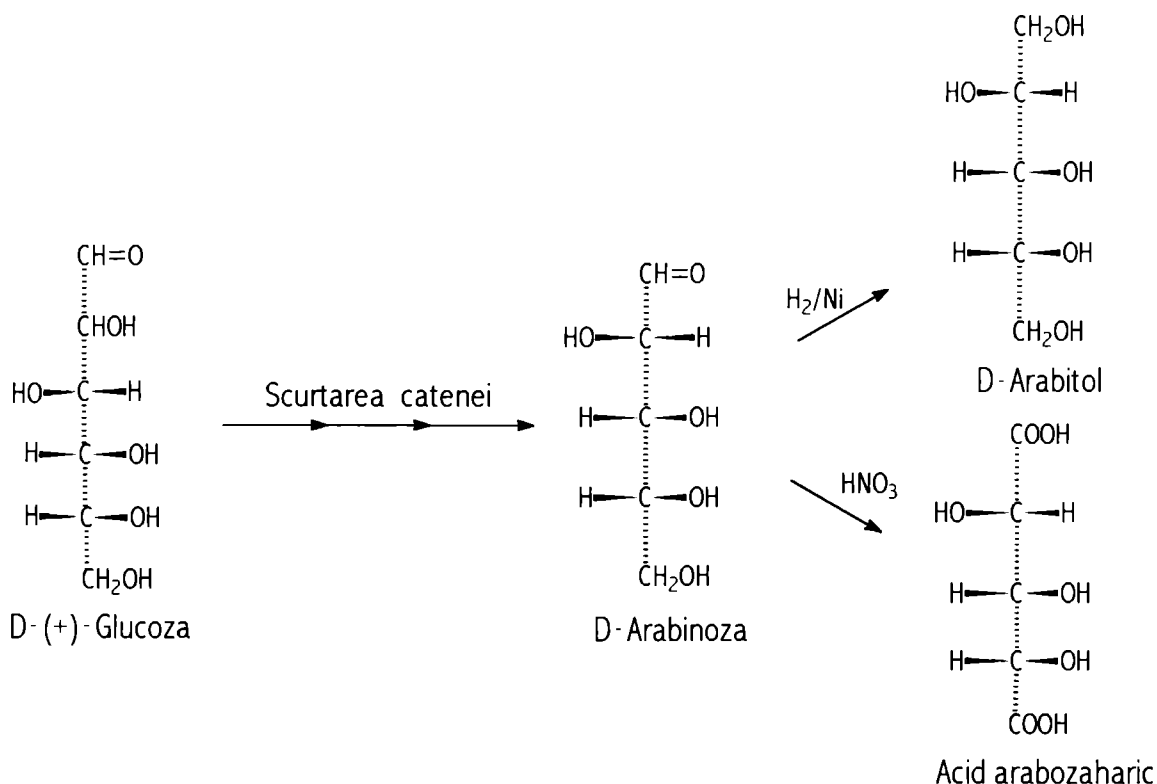
2. Scurtarea catenei moleculei de D(+)-glucoză până la aldotetroza corespunzătoare, urmat de reducere la tetritolul corespunzător, duce la un compus lipsit de activitate optică; oxidarea aldotetrozei la acidul zaharic corespunzător arată că acesta este lipsit de activitate optică.

Formulara acestor reacții, în corelare cu configurația atomului C-5, cunoscută în această etapă, este următoarea:



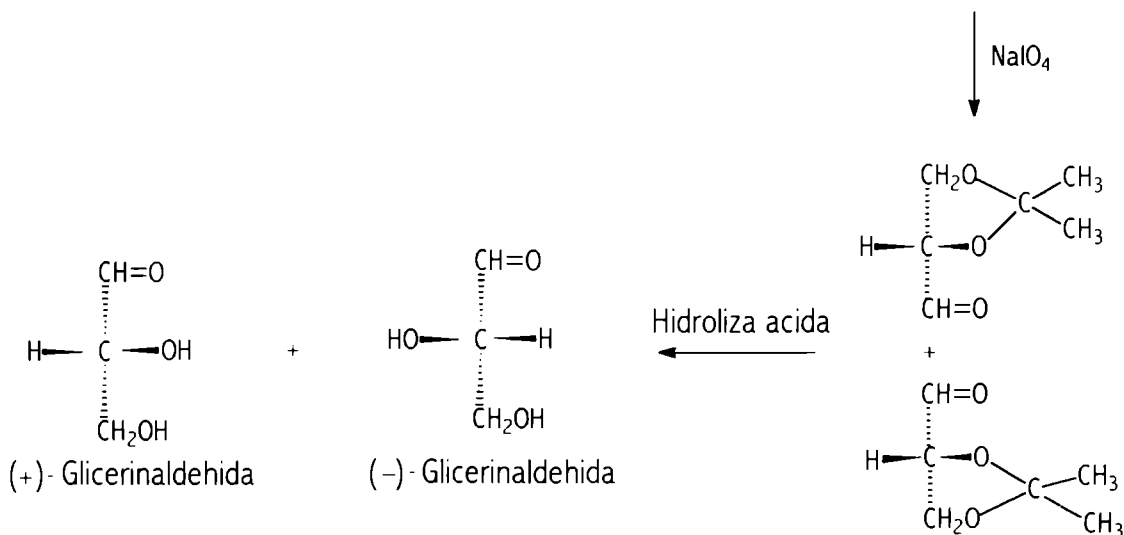
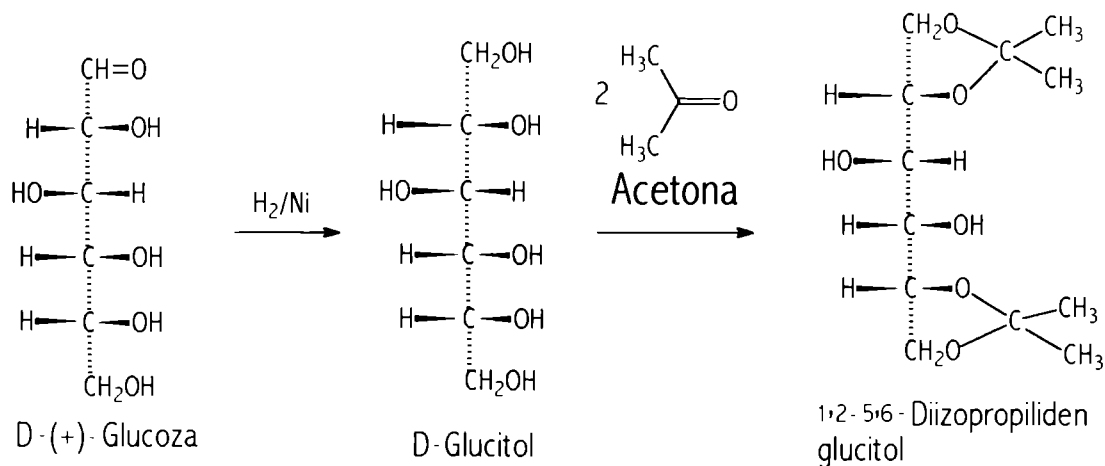


3. Scurtarea catenei glucozei până la aldopentoza corespunzătoare, urmată de reducerea la pentitolul corespunzător sau oxidarea la acidul zaharic cu același număr de atomi de carbon, duce la doi compuși care prezintă activitate optică:



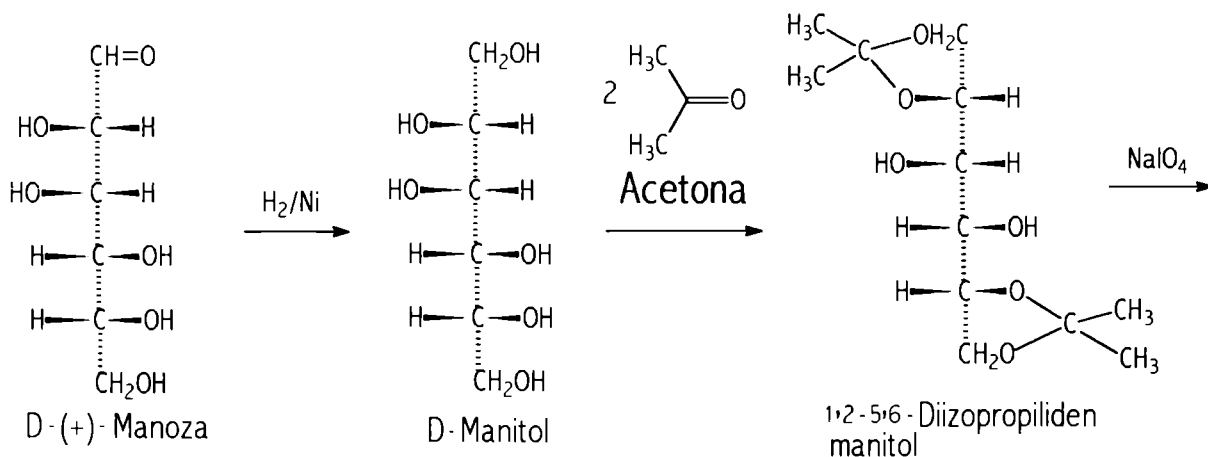
Precizăm că formularea reacțiilor în maniera de mai sus este determinată de asimetria moleculară, concretizată în activitatea optică, a pentitolului și respectiv a acidului zaharic  $\text{C}_5$ .

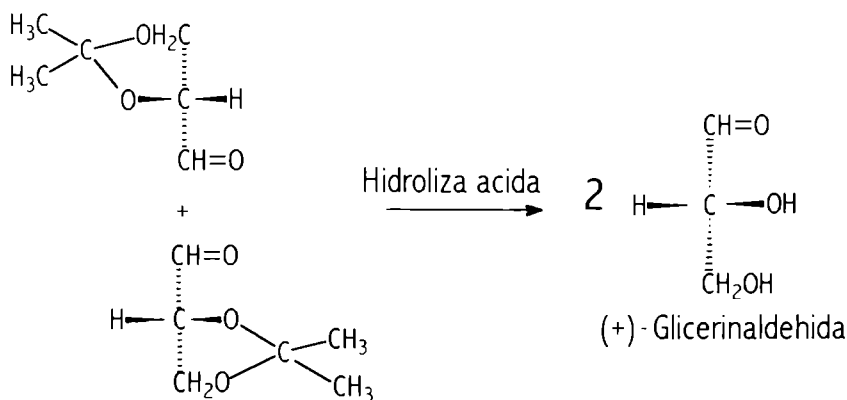
4. În contextul de mai sus, precizarea configurației atomului de carbon C-2 al D-(+)-glucozei este complicată. O metodă relativ simplă constă în următoarea succesiune de reacții: (1) hidrogenarea glucozei la glucitolul corespunzător; (2) prepararea 1,2-5,6-diizopropiliden glucitolului, prin reacția dintre glucitol și acetona; (3) oxidarea 1,2-5,6-diizopropiliden glucitolului cu acid periodic; (4) hidroliza acidă a produșilor de reacție și măsurarea activității optice. În cazul glucozei activitatea optică finală este egală cu zero iar metodele de separare a izomerilor optici indică prezența a doi enanțimeri: (+)-glicerinaldehida și (-)-glicerinaldehida:



Prin urmare structura D-(+)-glucozei și configurația atomilor de carbon asimetrici ai acestui glucid sunt cele indicate mai sus.

Experimentele de mai sus aplicate la manoză naturală duc la concluzii similare: trioza obținută prin scurtarea catenei este tot (+)-glicerinaldehida iar C-2 are configurația (-)-glicerinaldehidei:

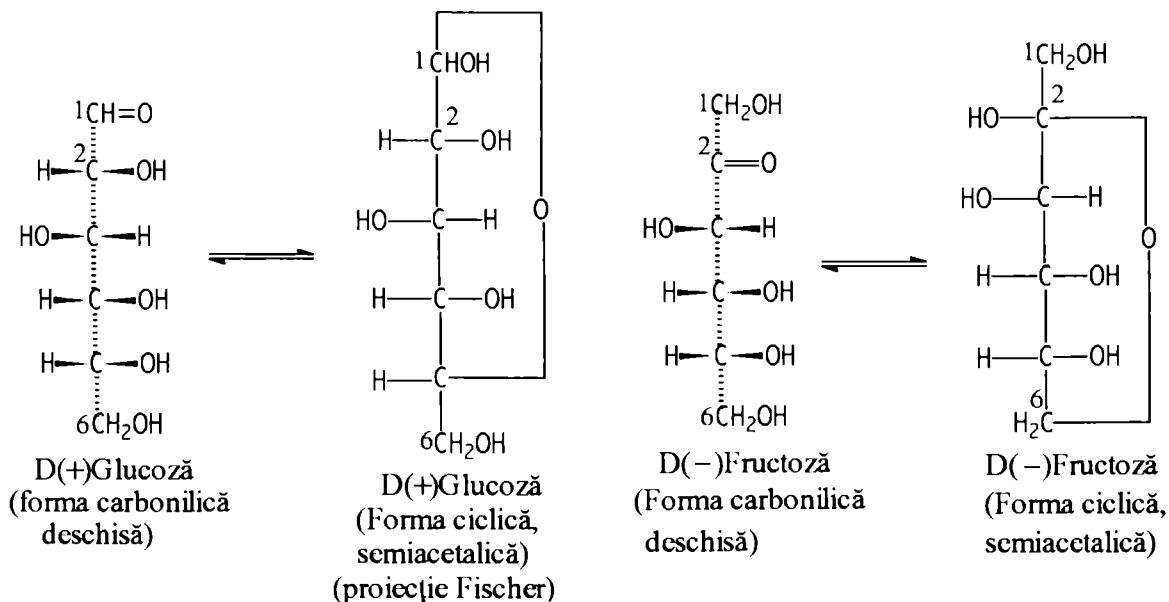




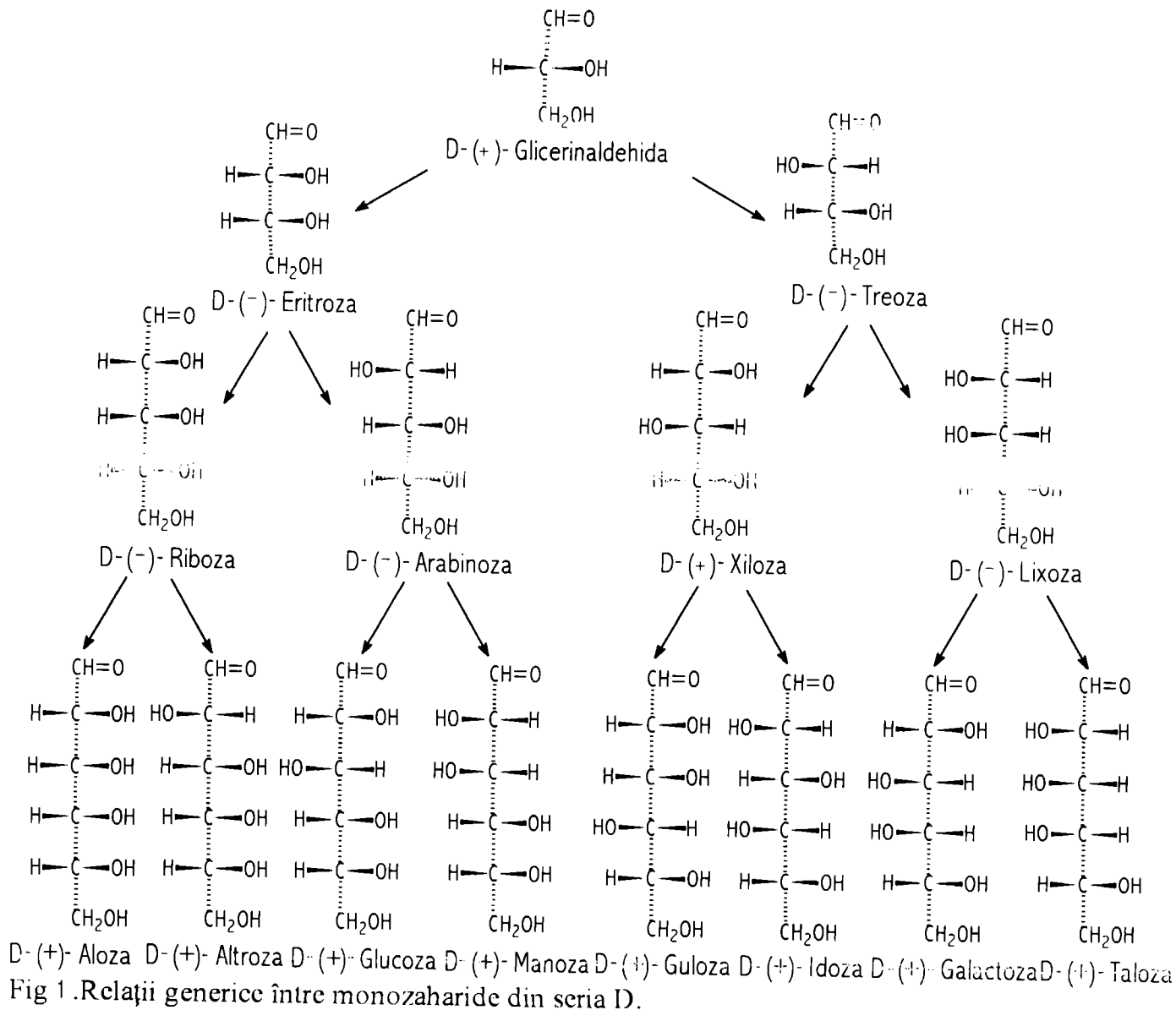
Prin urmare D-manoza este epimeră cu D-glucoza la C-2; alte glucide epimere apar în Fig. 1.

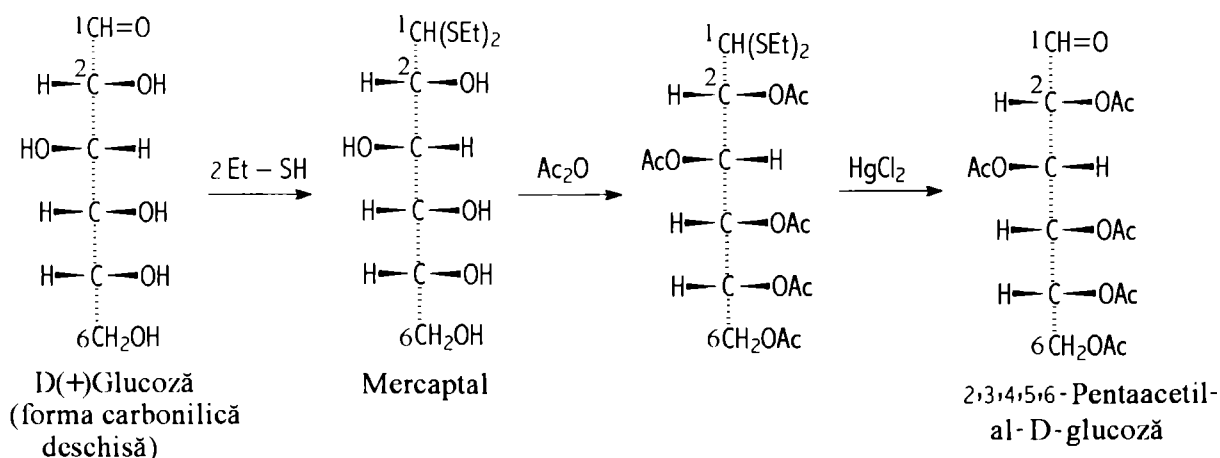
## 2.4. STRUCTURA INELARĂ A MONOGLUCIDELOR

Gruparea carbonil din aldaze și cetoze nu se găsește în stare liberă ci formează, cu o grupare hidroxil din aceeași moleculă, un *semiacetal ciclic (lactol)*. Acest semiacetal ciclic ia naștere printr-o adădire intramoleculară, iar în structura astfel obținută gruparea carbonil devine grupare hidroxil. Întrucât această grupare hidroxil nou formată are proprietăți deosebite de ale celorlalți hidroxili, aceasta se numește *hidroxil glicozidic*:



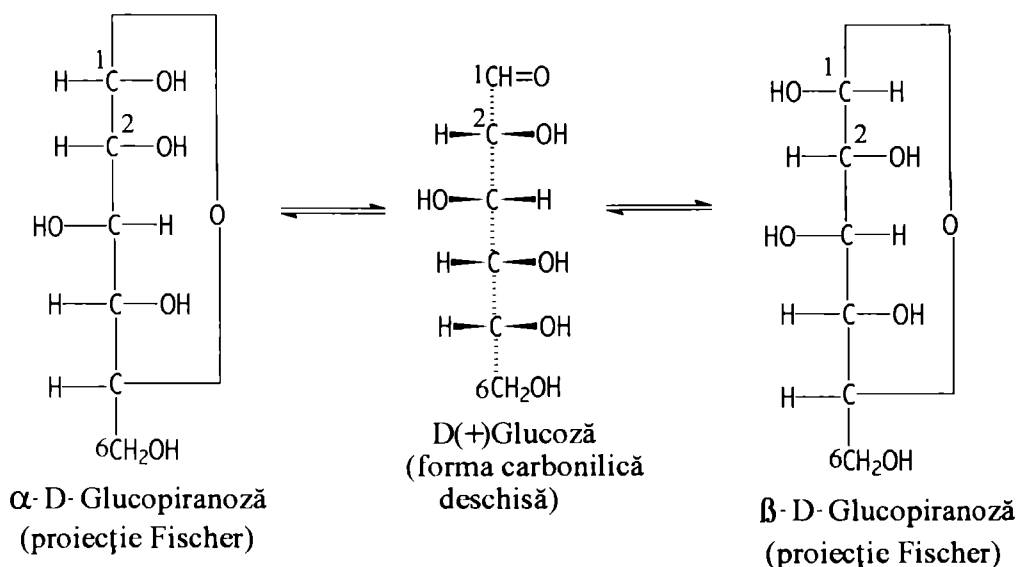
**1. Comportarea chimică.** Gruparea carbonil prezintă numai unele dintre reacțiile caracteristice (formarea de oxime și hidrazon, reacția cu mercaptanii, R-SH), iar pe altele nu (reacția cu fucsina-bioxid de sulf). Dacă ciclizarea este împiedicată prin blocarea grupărilor hidroxilice obișnuite, gruparea aldehydică dă reacție pozitivă cu pararozanilină și bioxid de sulf:





2. Mutarotația și izomeria  $\alpha, \beta$  (anomeria) monozaharidelor. S-a observat că fiecare dintre cei 16 izomeri optici ai aldohexozelor poate exista în două forme nestabile și intertransformabile numite formele  $\alpha$  și  $\beta$ . Apariția acestor izomeri suplimentari numiți *anomeri* se explică prin existența formelor ciclice.

Formele anomere  $\alpha, \beta$  au fost descoperite datorită fenomenului numit *mutarotație*. Astfel rotația specifică  $(\alpha)_D$  a glucozei cristalizate imediat după dizolvare în apă este  $+111^\circ$ . În timp rotația scade până la valoarea  $+52,5^\circ$ , unde rămâne constantă. Glucoza recristalizată din acid acetic sau piridină dă, imediat după dizolvare în apă, o rotație specifică  $(\alpha)_D$  egală cu  $+18,7^\circ$ ; această soluție prezintă deasemenia mutarotație: în câteva ore ajunge la valoarea  $+52,5^\circ$ . Glucoza cristalizată din apă  $((\alpha)_D = +111^\circ)$  este forma  $\alpha$ , iar glucoza cristalizată din acid acetic sau piridină  $((\alpha)_D = +18,7^\circ)$  este forma  $\beta$ . Cele două forme sunt interconvertibile, prin intermediul structurii deschise, astfel că soluția cu rotația specifică intermediară  $(\alpha)_D = +52,5^\circ$  este un amestec al celor două forme  $\alpha$  și  $\beta$ :

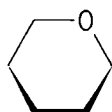


Detectarea anomerizării prin mutarotație la dizolvare a fost realizată la toate monozaharidele și la oligozaharidele cu grupare aldehydică liberă.

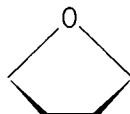
Configurația  $\alpha$  sau  $\beta$  a grupării OH a anomerilor se determină cel mai bine prin difracție cu raze X dar și prin spectroscopia RMN.

**3. Formule perspective (Haworth).** Formulele precedente ale monozaharidelor se numesc *formule de proiecție* și ele au fost introduse de către E. Fischer. Interrelația dintre formulele plane și modelele sterice a fost prezentată în Cap. Stereochimie din Chimia Bioorganică (v. Bibliografia), conform regulilor propuse de către E. Fischer.

Simpla observație că în molecula inelară a glucidelor nu există o legătură mult mai lungă decât celelalte, cum sugerează formulele ciclice Fischer, a determinat introducerea *formulelor perspective* (Haworth). În aceste formule inelul piranozic sau furanozic este imaginat perpendicular pe planul hârtiei cu heteroatomul în partea de jos (de regulă, legăturile mai apropiate de observator sunt trasate îngroșat):

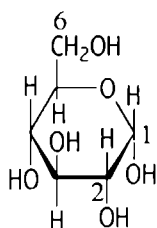


Inel piranozic

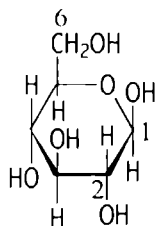


Inel furanozic

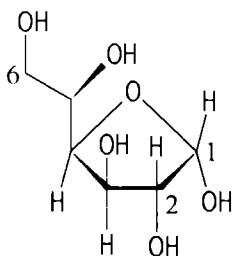
În aceste condiții substituenții care apar în partea dreaptă în formulele de proiecție apar dedesubtul planului în formulele perspective, iar substituenții aflați în partea stângă în cele dintâi, apar deasupra în formulele perspective:



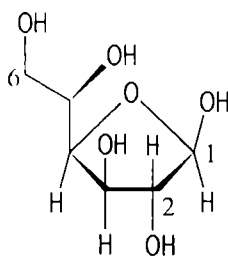
$\alpha$  - D-Glucopiranoză



$\beta$  - D-glucopiranoză

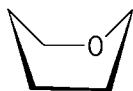


$\alpha$  - D-Glucofuranoză



$\beta$  - D-Glucofuranoză

**4. Reprezentarea baie-scaun.** Respectarea unghiurilor de valență ale atomului de carbon hibridizat  $sp^3$  a determinat acceptarea unor reprezentări mai corecte încă decât cele de tip Haworth și anume formulele tip *baie și scaun*:

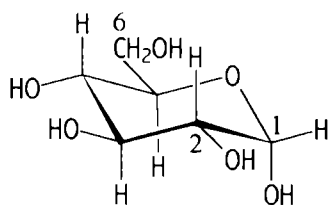


Reprezentare tip *baie*

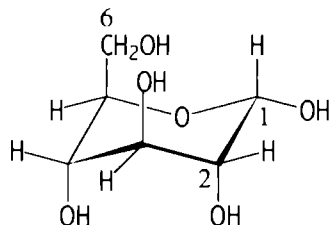


Reprezentare tip *scaun*

Structurile tip *scaun* sunt mai stabile dar sunt reale și structurile tip *baie* îndcosebi în constituția unor compuși biciclici (v. Compuși diizoprenici: derivați ai camforchinonei). De fapt, pentru un inel de tip piranozic sunt posibile două reprezentări tip *scaun* și anume așa-numitele  $1C_1$  (sau  $^4C_1$ ) și  $1C$  ( $^4C^1$ ):



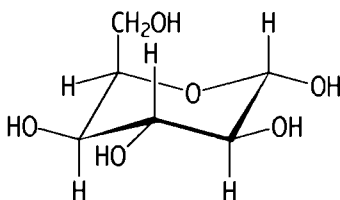
$\alpha$ -D-Glucopiranoză  
structură  $1C_1$  sau  $^4C_1$



$\alpha$ -D-Glucopiranoză  
structură  $1C$  sau  $^4C^1$   
(instabilă în cazul D-glucozei)

Reprezentările Haworth sunt clare în reprezentarea configurației, dar ele nu prezintă corect relațiile spațiale ale grupărilor atașate la inele. Din acest motiv, sunt preferate formulele conformaționale tip *scaun*.

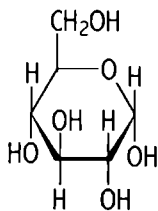
Majoritatea glucidelor se găsesc în conformația *scaun* care plasează cei mai mulți substituenți în poziții ecuatoriale. **Pentru D-aldohexoze, aceasta este conformația  $1C_1$  în timp ce L-aldohexozele adoptă forma *scaun*  $1C$ .** Se cunosc și excepții de la această regulă; de exemplu  $\alpha$ -D-idopiranoza adoptă conformația  $1C$ :



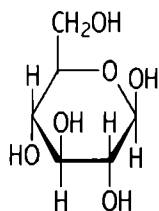
Forma  $\alpha$ -piranozică a D-idozei în conformația  $1C$

De remarcat că substituentul de pe atomul de carbon anomer al inelului glucidic adoptă adesea orientare axială.

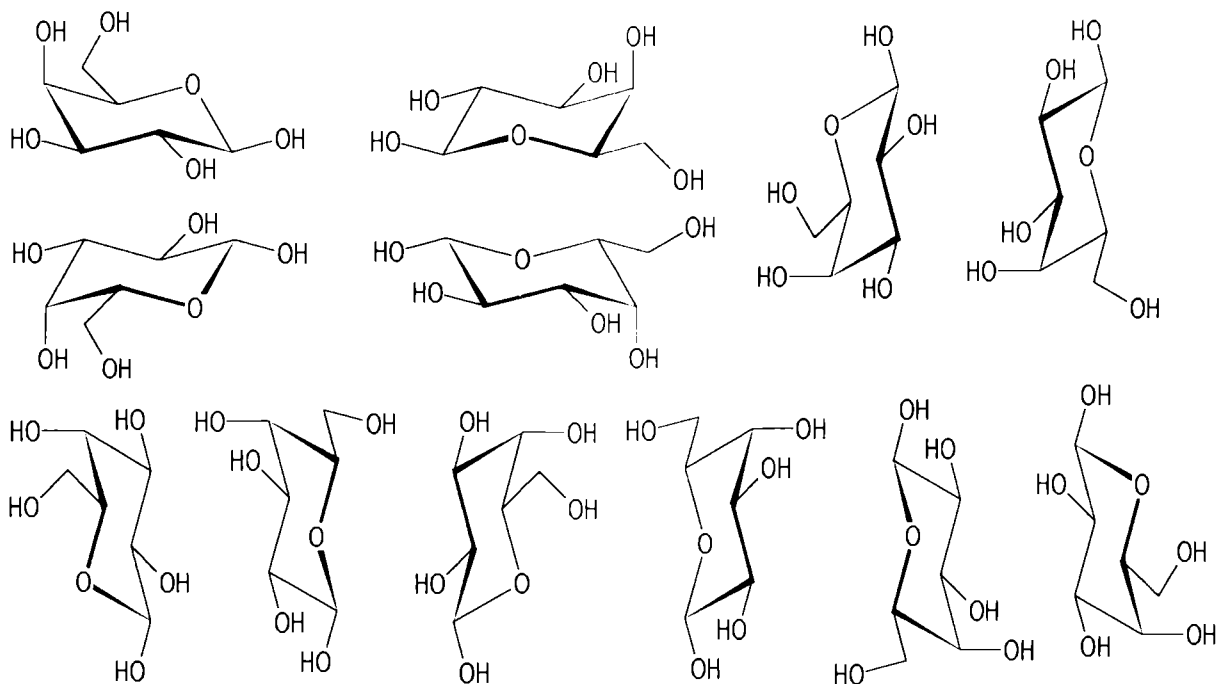
Structurile inelare Haworth pentru  $\alpha$ -D-glucopiranoză și  $\beta$ -D-glucopiranoză precum și o serie de reprezentări (12), toate aparținând  $\beta$ -D-galactopiranozei, sunt prezentate mai jos:



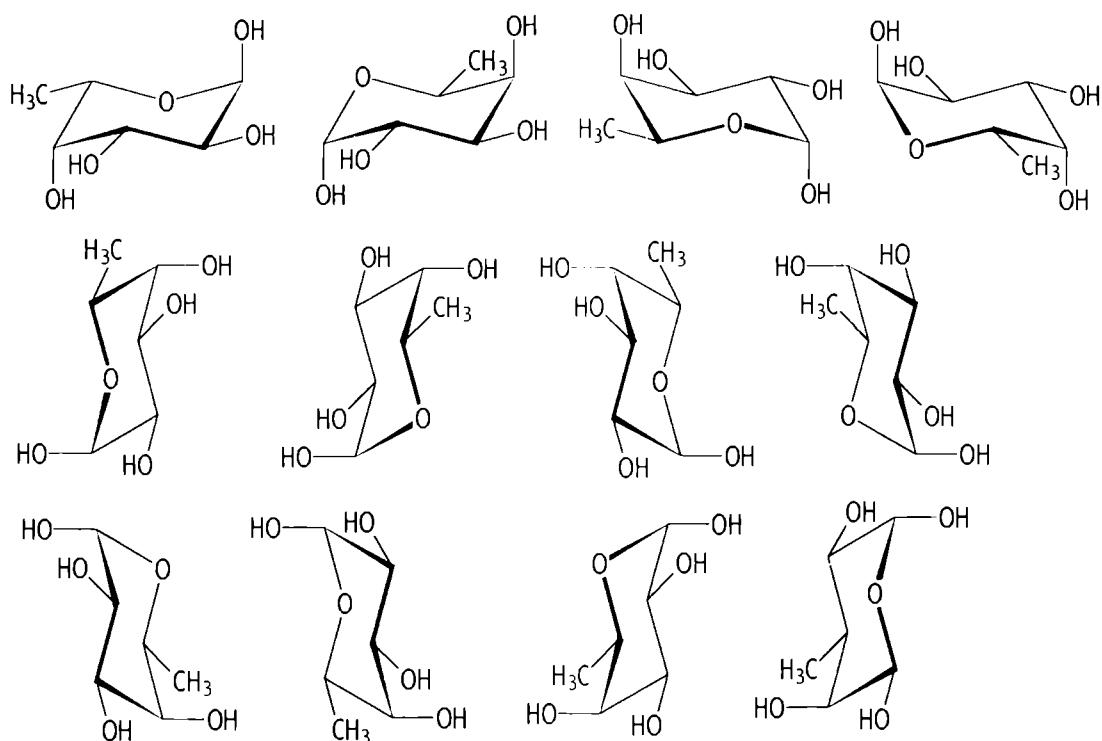
$\alpha$ -D-Glucopiranoză



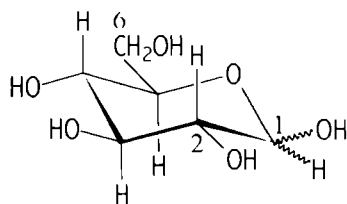
$\beta$ -D-glucopiranoză



O serie de reprezentări, toate aparținând  $\alpha$ -L-fucopiranozei, care pot servi ca ghid pentru reprezentări similare ale acidului sialic, sunt următoarele:



De cele mai multe ori în asemenea structuri sau în structuri complexe, gruparea hidroxil liberă și atomul de hidrogen de la C-1 vor fi ilustrate prin legături ondulate, ceea ce arată că formula inelară este în echilibru cu forma deschisă:

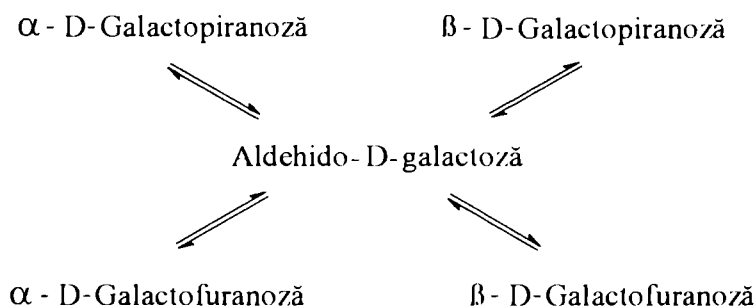


$\alpha$ -D-glucopiranoză

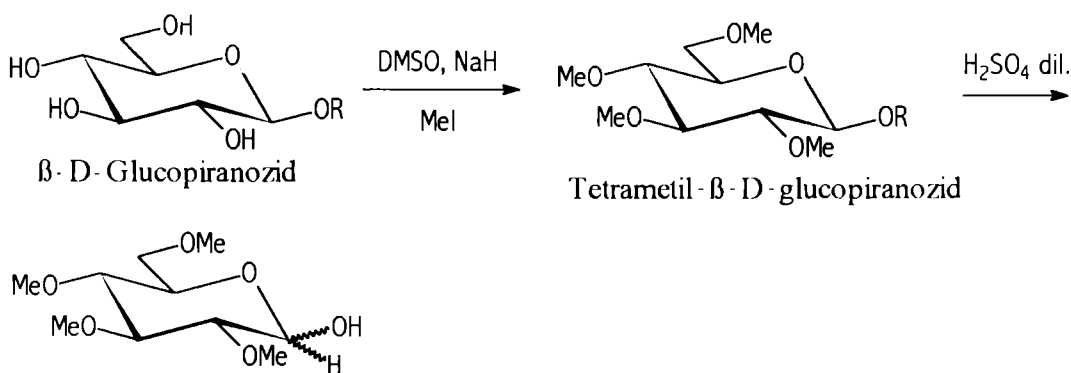
Grupările reactive de legătură sunt grupări hidroxil de două tipuri: gruparea hidroxil semiacetalică (de la C-1) și o altă grupare hidroxil care poate fi situată pe orice atom de carbon. Diversitatea unităților monomere și pozițiile de legare fac posibilă o varietate impresionantă de structuri polizaharidice.

5. Determinarea naturii piranozice sau furanozice a inelului monozaharidelor. În constituția monoglucidelor pot exista inele de șase atomi numite *piranoze* (pentru că derivă de la piran) și inele de cinci atomi numite *furanoze* (derivate de la furan). Monozaharidele libere sunt stabile în formele piranozice, dar în forma combinată unele monozaharide, în special ceto-hexozele, există ca inele furanozice.

Se admite ca aldohexozele și aldopentozele există în soluție în cinci forme interconvertibile, dar în concentrație mult diferită. De ex. D-galactoză:



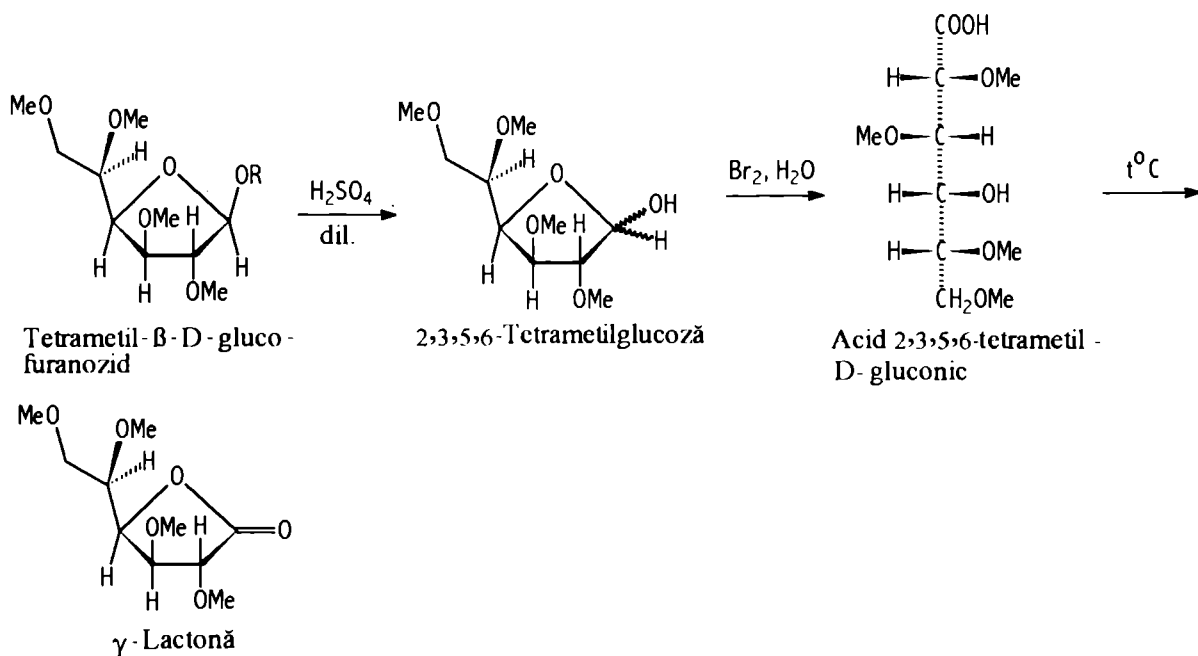
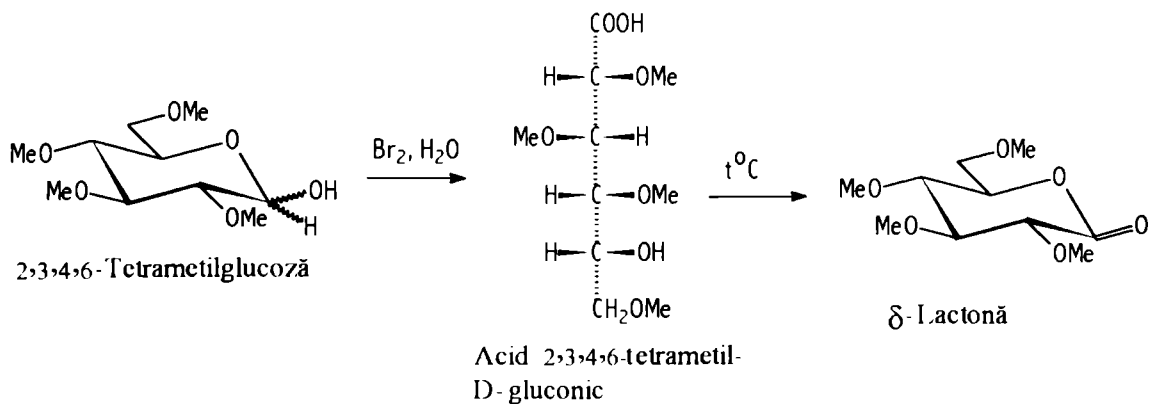
Structura piranozică sau furanozică a inelului monoglucidic a fost elucidată cu ajutorul derivaților în care grupările hidroxil cu reactivitate normală sunt metilate. Pentru aceasta monozaharidul se metilază exhaustiv, cel mai bine cu DMSO-hidruură de sodiu și iodură de metil (S. Iakomori, 1964), după care, prin hidroliză acidă, este eliberat numai hidroxilul glicozidic:



2,3,4,6-Tetrametilglucoză

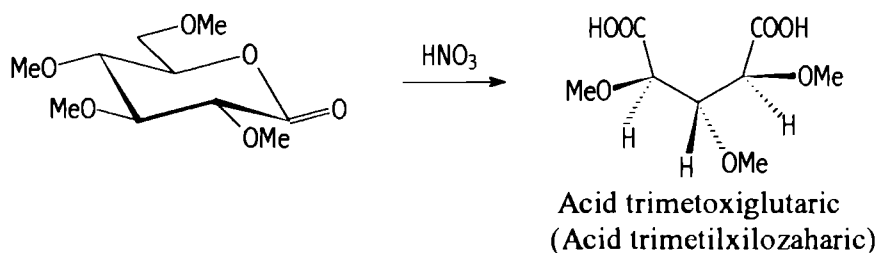
(Se obține același produs atât pentru izomerul  $\alpha$  cât și pentru izomerul  $\beta$ ). Natura, piranozică sau furanozică, a inelului se poate determina din acest punct pe două căi:

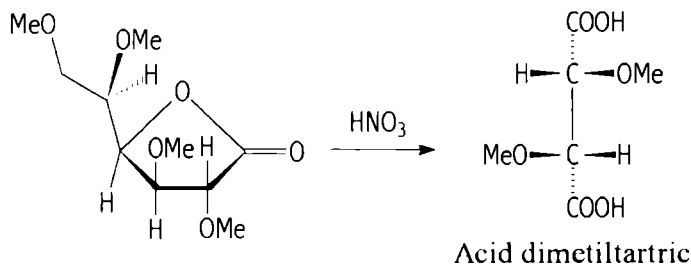
i) O metodă cinetică bazată pe faptul că  $\delta$ -lactonele (ce iau naștere din inelul piranozic) se hidrolizează în apă mult mai rapid decât  $\gamma$ -lactonele (ce iau naștere din inelul furanozic):



$\delta$ -Lactonele se hidrolizează, eliberând gruparea carboxil, prin simpla punere în contact cu apa în timp ce  $\gamma$ -lactonele se hidrolizează mult mai încet.

ii) A doua metodă se bazează pe identificarea produșilor de oxidare: inelul piranozic dă acid trimetoxiglutaric, iar inelul furanozic dă acid dimetiltartric:





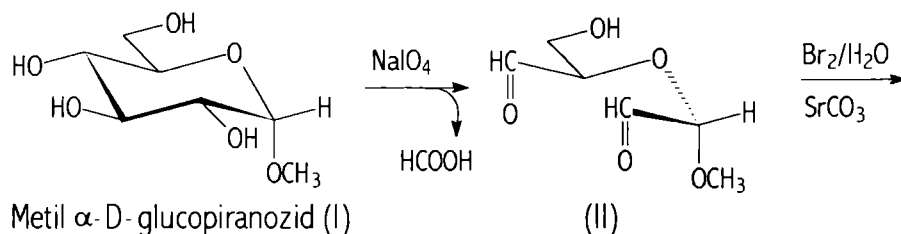
Prin metoda (ii) s-a stabilit că ceto-hexozele formează în combinații înel furanozic.

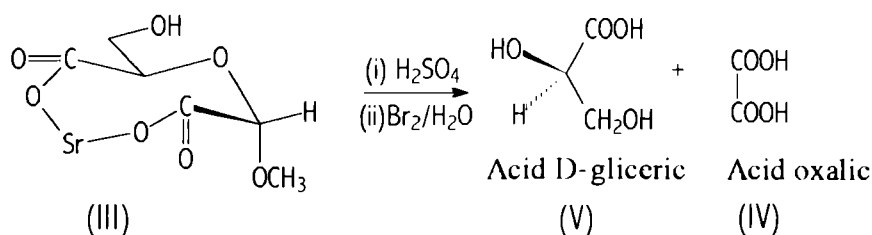
6. Izomeria  $\alpha, \beta$  (anomeria) glicozidelor. Hidroxilul glicozidic este mult mai reactiv decât celelalte grupări hidroxilice ale moleculei. De ex., se metilează foarte ușor, prin încălzire cu metanol/HCl, dând naștere la metil-glicozide, care sunt combinații cristalizate. Dovada că hidroxilul glicozidic este cel care s-a eterificat rezultă din faptul că metil-glicozidele nu mai dau nici una dintre reacțiile caracteristice grupării carbonilice. Totodată metil-glicozidele nu prezintă fenomenul de mutarotație.

Dintre cele două metil-glicozide ale D-glucosei, metil-glicozidul cu rotație specifică mare este  $\alpha$ -D-metil-glucozid, iar izomerul cu rotație optică mică este  $\beta$ -D-metil-glucozid.

S-au găsit enzime care hidrolizează, în mod specific, una dintre cele două metil-glicozide. Astfel *maltaza* (care este o  $\alpha$ -glucozidază) hidrolizează numai  $\alpha$ -D-metilglucozidul în timp ce  $\beta$ -glucozidaza hidrolizează numai  $\beta$ -D-metilglucozidul. Utilizarea enzimelor pentru identificarea configurației legăturii glicozidice constituie o metodă sensibilă și ușor accesibilă. Concomitent se utilizează difracția cu raze X, spectroscopia RMN, cinetica hidrolizei, oxidarea cu anhidridă cromică.

O altă *metodă oxidativă* de identificare a inelului monozaharidic rezultă din oxidarea cu acid periodic a metil-glicozidelor. Prin determinarea acidului periodic consumat precum și a acidului formic și a grupărilor aldehidice formate poate fi cunoscut numărul de grupări hidroxil adiacente dintr-un compus chimic. Rezultă de aici tipul de ciclu monozaharidic și configurația atomului de carbon metil-glicozidic. Astfel, la oxidarea metil- $\alpha$ -D-glucopiranozidului (I) cu acid periodic se consumă două molecule de acid periodic per moleculă de  $\alpha$ -D-glucopiranozid și rezultă o moleculă de acid formic. (Trebuie notat că deși acidul periodic degradează complet glucidul liber, legătura eterică din glicozizi este rezistentă față de acest reactiv). Un alt produs de oxidare al metil- $\alpha$ -D-glucopiranozidului este D'-metoxi-D-hidroximetildiglicolaldehida (II) iar aceasta, prin oxidare cu apă de brom în prezența carbonatului de stronțiu, duce la sarea cristalină (III). Compusul III, prin hidroliză cu acid sulfuric, urmată de o nouă oxidare cu apă de brom, dă acid oxalic (IV) și acid D(-)-glicerice (V). Obținerea compușilor II, III, IV și V arată că inelul din compusul I este  $\delta$ -; acest rezultat se bazează și pe faptul că numai un atom de carbon se elimină ca acid formic și că numai două molecule de acid periodic se consumă:

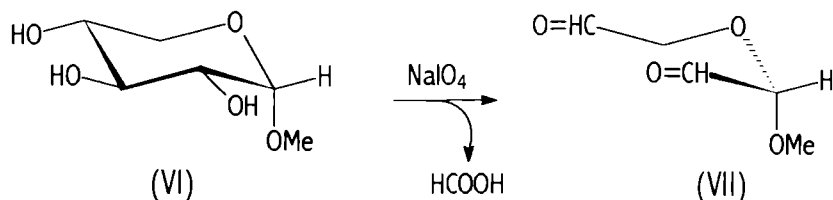




Acest rezultat a fost regăsit și pentru alte metil- $\alpha$ -hexapiranozide, precum și faptul că toate au aceeași configurație la C-1.

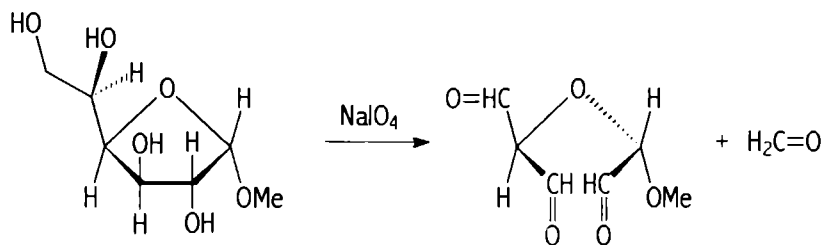
Similar, toate metil- $\beta$ -hexapiranozidele dau, prin oxidare cu acid periodic, un stereoizomer al lui II, adică 1'-metoxi-D-hidroxi-metil-diglicolaldehidă.

Metil-aldopentapiranozidele dau, respectiv, produși diferiți celor obținuți din metil-aldohexapiranozide. De ex. metil- $\alpha$ -D-arabinopiranozidul VI dă D'-metoxidiglicolaldehidă (VII):



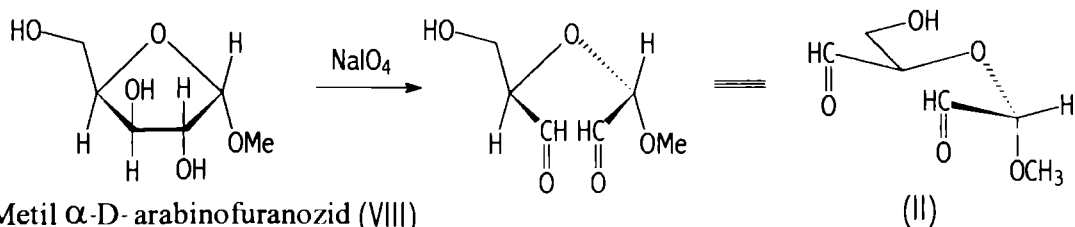
Deoarece toate metil- $\alpha$ -D-aldopiranozidele dau aceeași diglicolaldehidă rezultă că ele au aceeași configurație la C-1.

Dacă metil-hexafuranozidele sunt oxidate cu acid periodic, se consumă două molecule de acid și rezultă o moleculă de formaldehidă. Acest rezultat indică prezența unui ciclu de cinci atomi; de ex. metil- $\alpha$ -D-glucofuranozidul:



Metil  $\alpha$ -D- glucofuranozid

La oxidarea metil- $\alpha$ -D-arabinofuranozidului (VIII) se consumă o moleculă de acid periodic și nu se elimină nici un atom de carbon (ca formaldehidă sau ca acid formic); prin urmare inelul este de cinci atomi. Totodată, se obține aceeași aldehydă (II) cu cea obținută din metil- $\alpha$ -D-glucopiranozid (I); prin urmare configurația lui C-1 este aceeași în (I) și (VIII):



Glucidele sunt polihidroxialdehide (aldozele) sau polihidroxiketone (cetozele). Gruparea carbonil este o grupare cu reactivitate pronunțată o reacție caracteristică fiind adiția grupărilor bogate în electroni ca de exemplu gruparea  $-OH$ . Dacă o catenă glucidică este destul de lungă (între 4 și 6 atomi de carbon), una din grupările hidroxil ale aceleiași molecule se poate lega la gruparea carbonil pentru a forma un hemiacetal ciclic sau o formă înelară, care se găsește în echilibru cu forma aldehydică sau cetonă liberă (v. mai sus cele patru reprezentări ale D-glucosei). Inelele cu șase atomi formate în acest mod (inele piranozice) sunt deosebit de stabile, dar în anumiți carbohidrați există deasemenia inele de cinci atomi furanozice. Glucidele cu 5 și 6 atomi de carbon (pentozele și hexozele) ciclizează și formează polimeri glucidici stabili, din monomeri înalt reactivi și instabili.

Când un glucid ciclizează se formează un nou centru chiral la atomul de carbon provenit din gruparea carbonil originală (atomul de carbon anomer). Cele două configurații ale acestui atom de carbon sunt denumite  $\alpha$  și  $\beta$ . Într-un amestec la echilibru, la cele mai multe glucide, formele înelare predomină asupra formelor deschise. Astfel, la  $25^{\circ}C$  în apă glucoza atinge un echilibru conținând aproximativ 0,02% aldehydă liberă, 38% forma  $\alpha$  piranozică, aproximativ 62% forma  $\beta$ -piranozică și mai puțin de 0,5% fiecare dintre formele furanozice mai puțin stabile. Deși polizaharidele sunt alcătuite aproape exclusiv din resturi glucidice în formă înelară, formele deschise constituie uneori intermediari metabolici.

Glucidele conțin mai multe centre chirale iar diastereoizomerii poartă denumiri diferite: glucoză, manoză, galactoză, aloză, altroză, guloză, idoză și taloză. Fiecare dintre aceste glucide există ca o pereche de forme D și L (enantiomeri), care sunt fiecare imaginea în oglindă a celeilalte. Relația structurală dintre glucide este redată cu formule de proiecție Fischer sau cu formule Haworth sau, și mai bine încă, cu formule tip scaun (preferate în lucrarea de față).

Monozaharidele se clasifică conform configurației centrului chiral celui mai îndepărtat de gruparea carbonil în două tipuri: D și L. Dacă gruparea hidroxil legată la acest atom de carbon se situează în partea dreaptă când glucidul este orientat conform convențiilor lui Fischer, glucidul aparține seriei D. Cel mai simplu glucid chiral este gliceraldehida. Glucidele înelare reprezentate conform convențiilor lui Fischer au gruparea hidroxil la dreapta pentru izomerul  $\alpha$  și la stânga pentru izomerul  $\beta$ . Prin urmare,  $\alpha$ -D-glucopiranoza și  $\alpha$ -L-glucopiranoza sunt enantiomeri. Reducerea grupării carbonil a unui glucid (de ex., cu borohidru de sodiu) duce la un alcool glucidic ca de ex ribitolul (de la riboză) sau sorbitolul (de la glucoză), etc. Grupările aldehydice ale aldozelor pot fi deasemenia oxidate de către o varietate de oxidanți formând acizi carboxilici cunoscuți ca acizi aldonici. Reacțiile de oxidare explică proprietățile reducătoare ale aldozelor. De exemplu aldozele reduc, în mediu alcalin, ionii cuprici la oxid cupros, ionii de Ag la metal liber, iar fericiștii la ferocianură. Ultima reacție furnizează o metodă analitică sensibilă pentru dozare. Deși aldozele tind să existe îndeosebi ca semiacetali, proprietățile reducătoare sunt evidente. Deși reducerea cu anumiți reactivi decurge de obicei prin intermediul aldehydei libere, oxidarea cu hipobromit alcalin duce la lactonă, întocmai ca reacția enzimatică.

Mulți derivați glucidici se găsesc în natură; de ex., acizii aldonici, acidul 6-fosfogluconic, acizii uronici (ultimii au gruparea carboxil în poziție terminală) etc. Gruparea hidroxil din poziția 2 a glucozei poate fi înlocuită cu o grupare amino obținându-se 2-amino 2-deoxi glucoză sau glucosamină sau de către gruparea  $-NHCOCH_3$  pentru a forma N-acetilglucosamină (GlcNAc). Se cunosc derivați similari ai altor glucide. În multe polizaharide, grupările sulfat sunt atașate ca legături ester la unitățile glucidice.

L-rhamnoza și L-fucoza sunt 6-deoxiglucide (gruparea  $-OH$  de la C-6 a fost înlocuită cu H). Glucidele se împart în trei grupuri: monoglucide, oligoglucide, poliglucide.

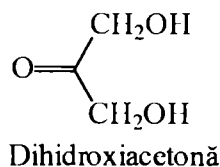
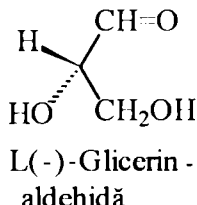
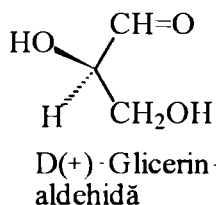
## 2.6. MONOGLUCIDE

Cele mai simple monoglucide sunt aldehida glicerică (glicerinaldehida) și dihidroxiacetona. Un moment important în domeniul stereochemiei l-a constituit găsirea formulei perspective pentru (+)-glicerinaldehidă (v. Cap precedent). Rezolvarea acestei probleme a dus, în mod direct sau indirect, la atribuirea fără echivoc a modelelor spațiale corespunzătoare la o serie de compuși chirali ce aparțin unor clase diferite.

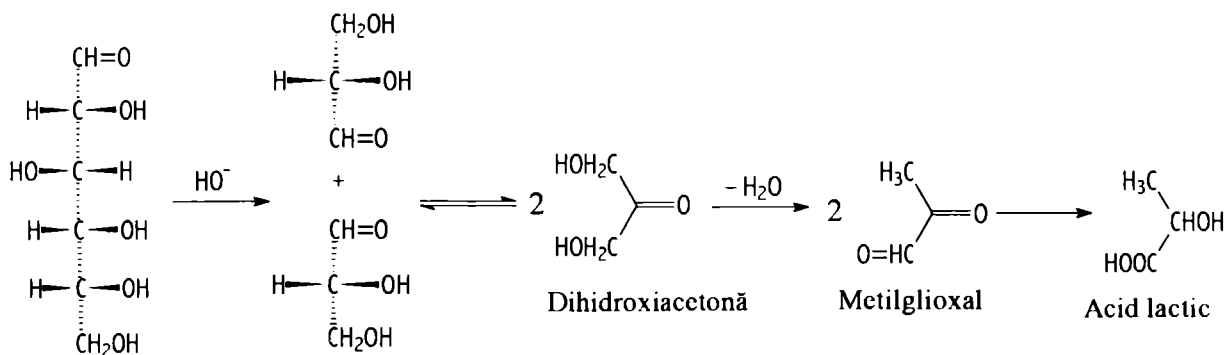
Glucidele și polioli în stare liberă sau parțial substituie se precează cel mai bine la reacția Malaprade. Această reacție s-a dovedit utilă nu numai în domeniul Chimiei, la stabilirea structurii și configurației, dar și în domeniul Biologiei Celulare la elucidarea distribuției celulare a unor compuși (W. W. Young, Jr., și colab., 1992).

### 2.6.1. TRIOZE

Triozele sunt cele mai simple glucide; cele mai cunoscute trioze sunt: D(+)-glicerinaldehida, L(-)-glicerinaldehida și dihidroxiacetona:



Primele două substanțe constituie etaloane structurale pentru un mare număr de compuși chirali (cu moleculă asimetrică). Cele trei glucide constituie "capi de serie" pentru sinteza unei mari diversități de structuri glucidice (v., Fig 1). Cele trei trioze sunt relativ puțin studiate în stare liberă fiind mai bine cunoscute ca esteri fosfat. Dacă triozele sunt tratate cu alcalii diluate la temperaturi ridicate, sau cu alcalii concentrate la temperaturi mai joase, ele suferă transformări mai profunde, cu apariția unor produși de scindare a catenei. Hexozele sunt transformate în primul rând în trioze. Astfel D-glucoza este scindată în două molecule de aldehydă glicerică, care se găsește în echilibru cu dihidroxiacetona. Prin deshidratare triozele pot trece în metilglioxal iar acesta, sub acțiunea apei, în acid lactic:



În condiții experimentale adecvate se poate obține peste 50% acid lactic (E. Fischer și colab., 1928).

Au existat dificultăți la cristalizarea celor două glicerinaldehide; unghiul de rotație specifică al D(+)-glicerinaldehidei este  $[\alpha]_D = 14^\circ$ . Amestecul racemic al celor doi compuși are p.t.

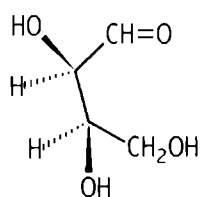
142 °C iar p. t. al dihidroxiacetonei este 65-71°C (în stare monomoleculară) și 80 °C (în stare bimoleculară).

Cele două glicerinaldehide pot fi preparate prin oxidarea cu tetraacetat de plumb sau cu acid periodic a derivaților diizopropiliden adecvați: din derivatul D-manitolului rezultă două molecule de D(+)-glicerinaldehidă iar din derivatul L-manitolului rezultă două molecule de L(-)-glicerinaldehidă; din D-glucitol rezultă un amestec racemic (v. 2.3.STRUCTURA GLUCOZEI: CONFIGURAȚIA ATOMILOR DE CARBON ASIMETRICI). Prin oxidarea glicerolului cu brom, în prezență de carbonat de sodiu, sau cu acid azotic diluat, se obține un amestec numit gliceroză, format din aldehidă glicerică racemică și dihidroxiacetone.

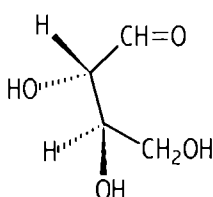
(+)Gliceraldehida intră în constituția gliceraldehid 3-fosfatului, dar se găsește și ca atare, ca produs de reacție al transformării fructozo 1-fosfatului, în prezența fructozo 1- fosfat aldolazei, în gliceraldehidă și dihidroxiacetofosfat. Lipsa acestei aldolaze la organismele vii are drept consecință intoleranța la fructoză. Gliceraldehida este fosforilată de către ATP, în prezența gliceraldehid kinazei, la gliceraldehid 3-fosfat. O cale alternativă este reducerea (+)gliceraldehidei, în prezența unei alcool dehidrogenaze, la glicerol, urmat de fosforilarea acestuia la sn-glicerol 3-fosfat, în prezența glicerol kinazei.

## 2.6.2.TETROZE

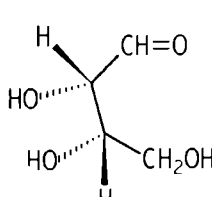
Cele mai cunoscute tetroze sunt D-eritroza, D-treoză și enantiomerii lor, L-eritroza și L-treoză:



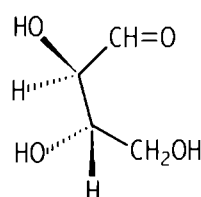
D(-)-Eritroză



D(-)-Treoză

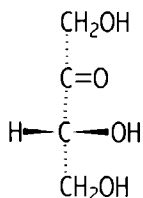


L(+)-Eritroză

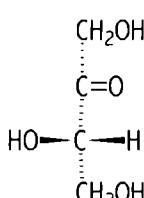


L(+)-Treoză

La acestea se adaugă două cetotetroze: D-eritruloza și L-eritruloza:



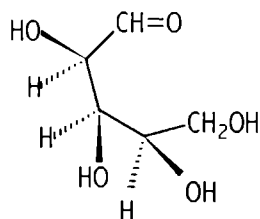
D-Eritruloză



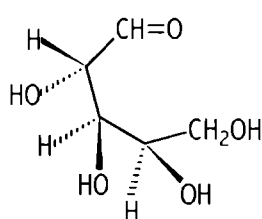
L-Eritruloză

## 2.6.3.PENTOZE

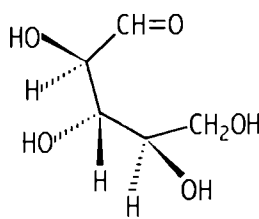
Cele mai studiate aldopentozes sunt: D-riboza, D-arabinoza, D-xiloza, D-lixoza, la care se adaugă enantiomerii acestora. Tot acestui grup aparțin două cetopentozes, D-ribuloza și D-xiluloza:



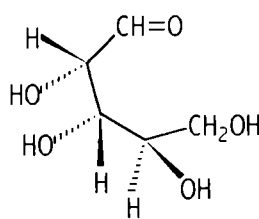
D(-)- Riboză



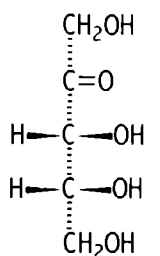
D(-)- Arabinoza



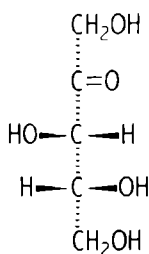
D(+)- Xiloza



D(-)- Lixoza



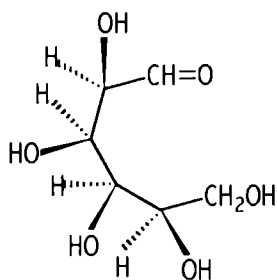
D-Ribuloză



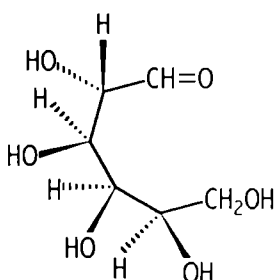
D-Xiluloză

#### 2.6.4. HEXOZE

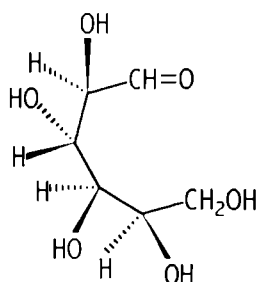
Se cunosc 16 structuri care reprezintă aldohexoze cu formula liniară deschisă (neînclără); cei opt reprezentanți din seria D sunt prezentați mai jos; din structurile acestora pot fi deduse și structurile enantiomerilor:



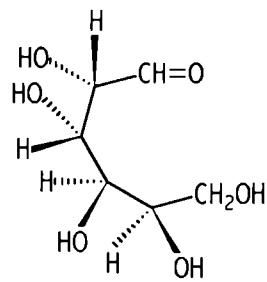
D-Aloză



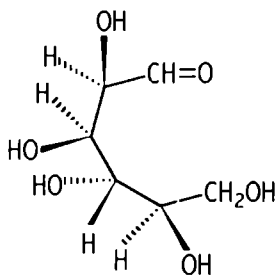
D-Altroză



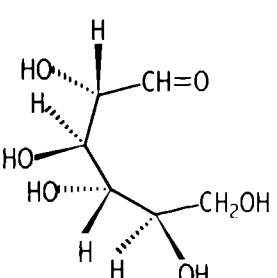
D-Glucoză



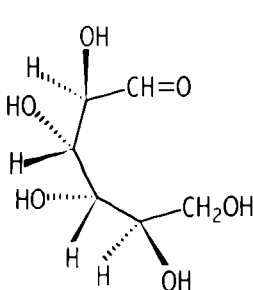
D-Manoză



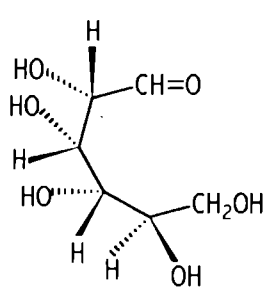
D-Guloză



D-Idoză

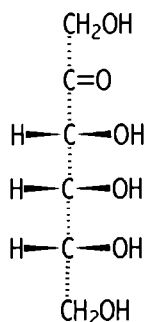


D-Galactoză

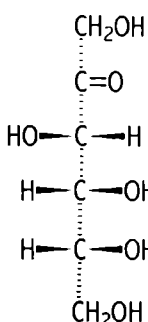


D-Taloză

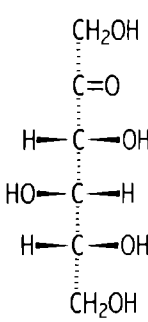
Tot acestui grup aparțin și cetohehexozele:



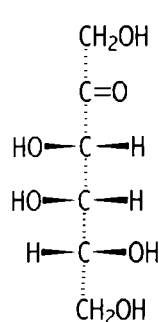
D-Psicoză



D-Fructoză

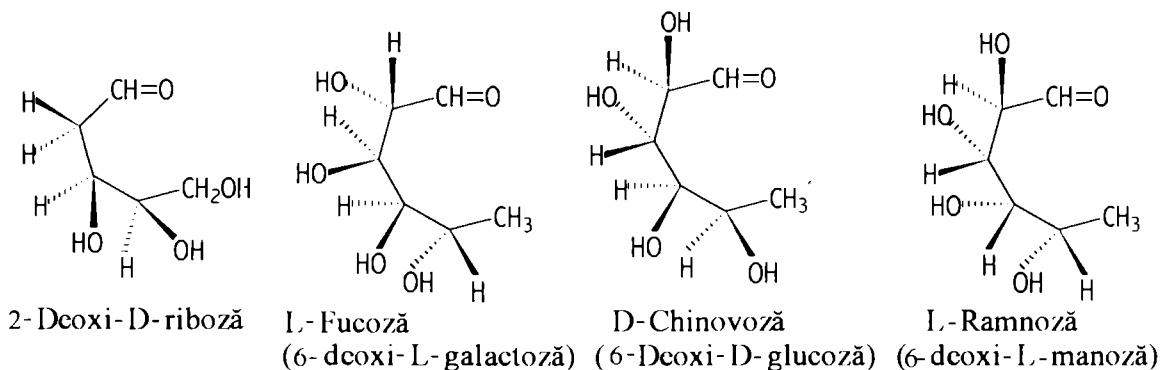


D-Sorboză



D-Tagatoză

Cele mai cunoscute deoxiglucide sunt: 2-deoxi-D-riboza, L-fucoza (6-deoxi-L-galactoză), D-chinovoza (6-deoxi-D-glucoză) și L-ramnoza (6-deoxi-L-manoză). Cea mai studiată dintre aceste substanțe este 2-deoxi-D-riboza, deoarece este un constituent al ADN. L-Fucoza este un constituent al antigenilor glicolipidici și glicoproteici (v. 9.STEREOCHIMIA STRUCTURILOR OLIGOGLUCIDICE CU ACTIVITĂȚI DE GRUP SANGVIN) iar celelalte deoxiglucide participă la formarea unor glicozizi naturali. Structurile deoxiglucidelor de mai sus sunt următoarele:



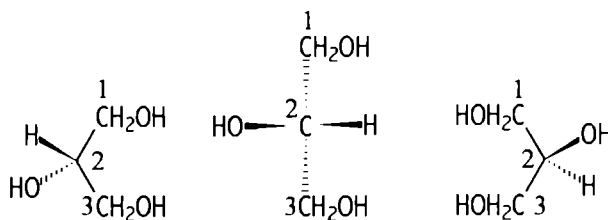
Ultimii trei compuși intră în constituția a numeroși compuși glicozidici (v., mai departe).

## 2.7.DERIVAȚI AI MONOGLUCIDELOR

Această clasă de compuși cuprinde derivați ai grupării carbonilice și/sau ai grupărilor hidroxil.

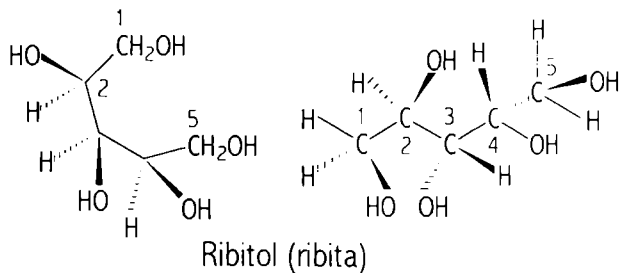
### 2.7.1.POLIOLI

Cel mai simplu polioli natural este glicerolul (1,2,3-propantriol); glicerolul este un constituent al fosfoglicerolipidelor și al glicoglicerolipidelor; de fapt, legătura metabolică dintre cele două clase de compuși se realizează prin intermediul glicerolului. Molecula glicerolului este achirală dar și prochirală: modificarea chimică la atomii de carbon 1 sau 3 (prin reacții redox sau prin esterificare) duce la apariția unui compus chiral. Derivații glicerolului la care gradul de oxidare al celor trei atomi de carbon este nemodificat (esteri sau eteri) se supun la nomenclatura *sn* (*stereochemical numbering*). Pentru aceasta, molecula glicerolului se reprezintă perspectiviv cu gruparea hidroxil pe partea stângă și se numerotează de sus în jos:

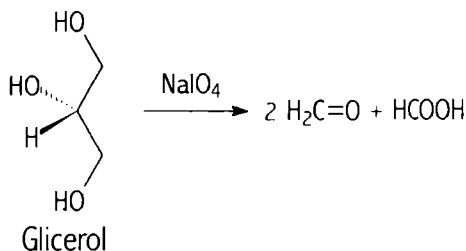


Glicerol (glicerină)

Reprezentarea spațială a poliolilor constituie o problemă importantă a stereochemiei; „extremele” modalităților de prezentare sunt catenele în zig-zag și catenele semiinelare; ultimele, inspirate din reprezentarea glucidelor corespunzătoare, prezintă avantajul unei înțelegeri facile a ciclizării. Difrakția cu raze X pe cristale de ribitol a indicat o structură curbată (structură în seceră, v. mai jos). Structurile obținute prin intermediul cristalelor sunt însă greu extrapolabile la soluții; în lucrarea de față sunt preferate structurile semiinelare.



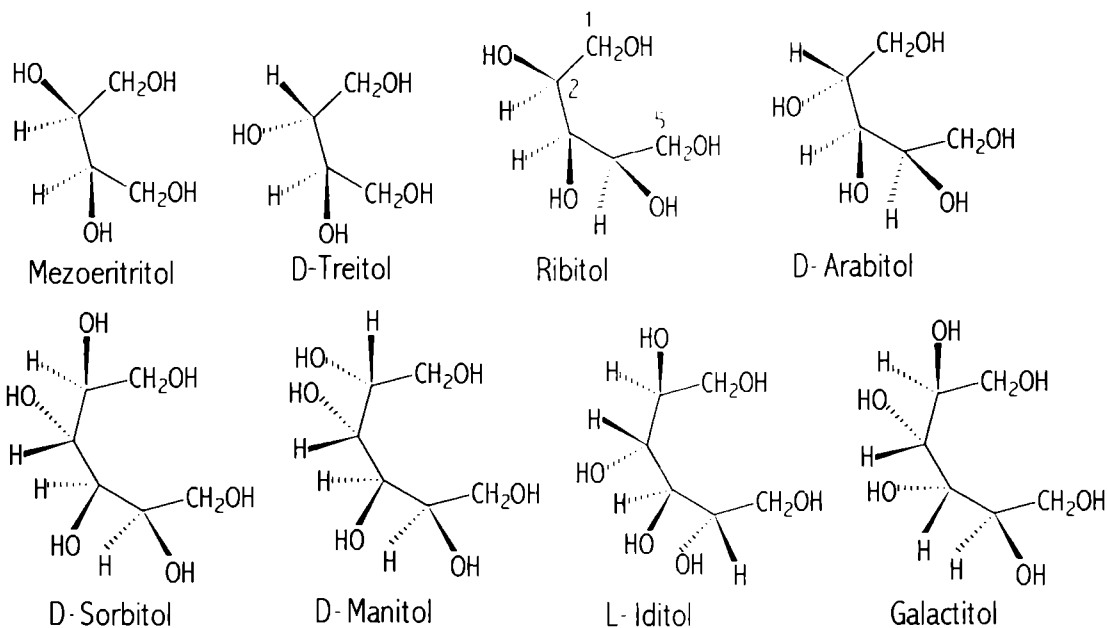
Reacția glicerolului cu acidul periodic decurge prin reacția de mai jos; consumul de acid periodic este indicat prin măsurarea densității optice la 265 nm.



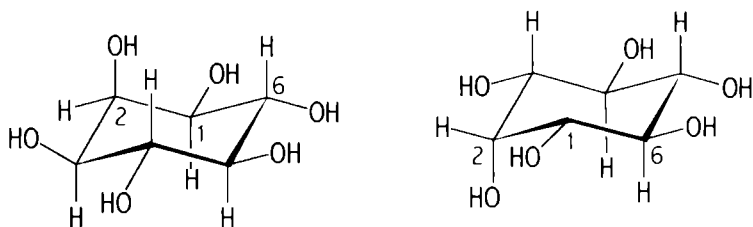
Începând cu tetritolii, polioli conțin atomi de carbon asimetrici și se prezintă în general sub forme stereoizomere descrise la monoglucide.

Polioli optic activi cauzează numai o slabă deviere a luminii polarizate. În prezență de acid boric sau de borax se formează însă combinații complexe ciclice, de tip ester, care prezintă o activitate optică mult mai ridicată și de multe ori de sens contrar (E. Fischer, 1890). Combinațiile cu acidul boric au caracterul unor acizi, datorită disocierii lor electrolitice în soluție apoasă cu formarea unui anion complex și a unui proton, de exemplu în cazul glicerolului.

Structurile celor mai cunoscuți polioli sunt următoarele:



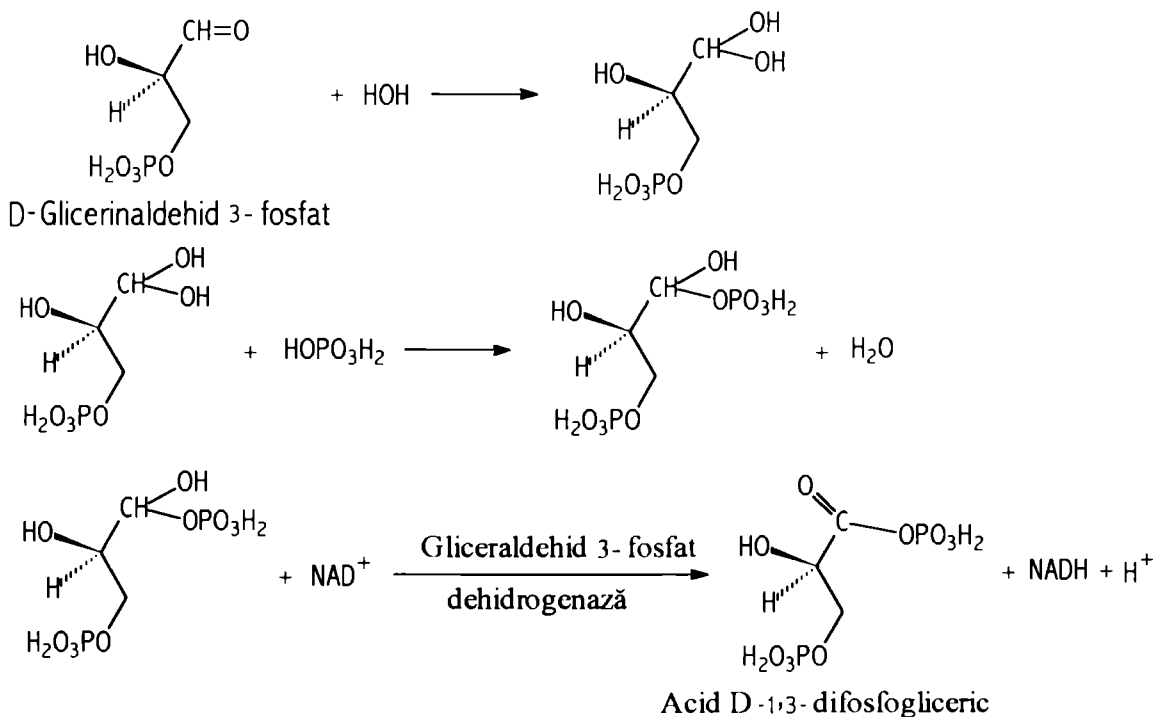
Mezoinozitolul posedă o moleculă simetrică dar prochirală; în natură, acesta se găsește de cele mai multe ori în constituția fosfoinozitudelor sau a mono- și polifosfoinozitolilor. Inozitolul liber rezultă, în cadrul organismelor vii, prin transformări metabolice complexe sau este preparat în laborator prin hidroliză chimică în scopuri analitice. Structura mezoinozitolului este următoarea:



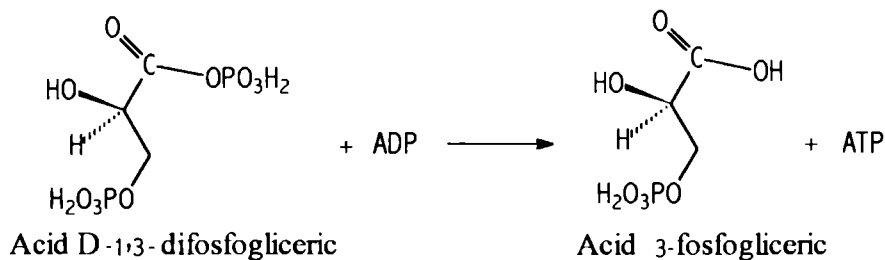
## Inozitol

### 2.7.2. ESTERI FOSFAT AI GLUCIDELOR (GLUCIDE FOSFORILATE)

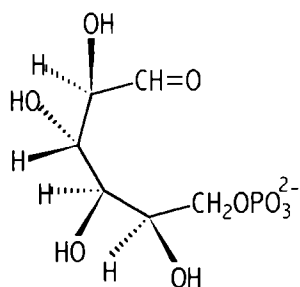
Glucidele fosforilate constituie o formă activată a glucidelor în vederea implicării lor într-o serie de procese metabolice: glicoliza, calea pentozofosfaților, biosinteza compușilor glucidici cu structură complexă. De cele mai multe ori, glucidele fosforilate se obțin prin reacția directă între glucidul respectiv și ATP în prezența unei enzime de fosforilare (kinază) adecvate. Anumite glucide fosforilate, în condiții adecvate, generează ele însele ATP:



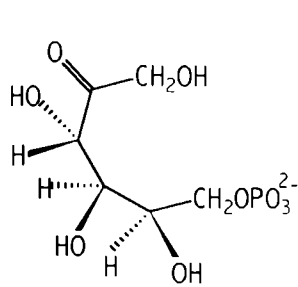
După cum se observă în reacțiile precedente rezultă o anhidridă mixtă a acidului ortofosforic și a acidului D-3-fosfoglicerat; anhidrida se numește acid D- 1,3-difosfoglicerat și este un compus macroergic extrem de instabil. (Energia liberă standard a reacției de hidroliză a acestui compus este  $\Delta G^{\circ} = -54,5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  față de valoarea  $-37,4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  aparținând ATP). El cedează cu ușurință o moleculă de fosfat producând ATP:



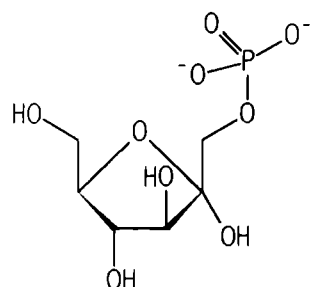
Alte glucide fosforilate importante pentru implicațiile lor metabolice sunt:



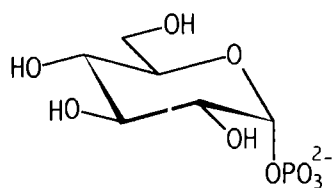
D-Glucose-6- fosfat



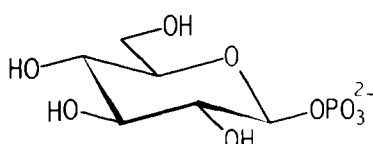
D-Fructozo-6- fosfat



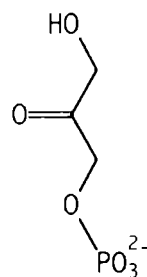
Fructozo-1- fosfat



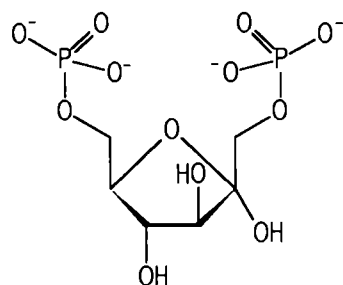
$\alpha$ -D-Glucopiranozid<sup>1</sup>- fosfat



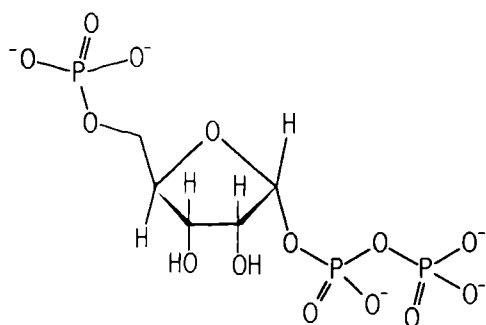
$\beta$ -D-Glucopiranozid<sup>1</sup>- fosfat



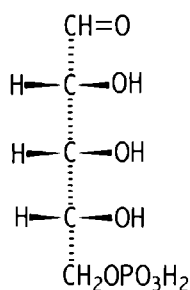
Dihidroxiaceton fosfat



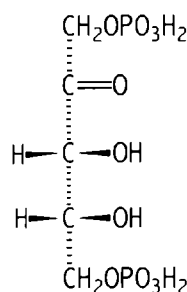
Fructozo - 1,6 - bisfosfat



5- Fosforibozil $\alpha$ 1- pirofosfat  
(PRPP)

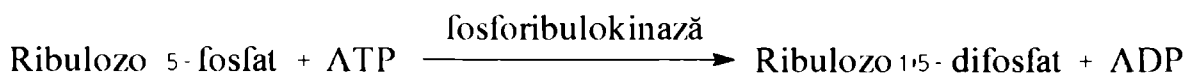
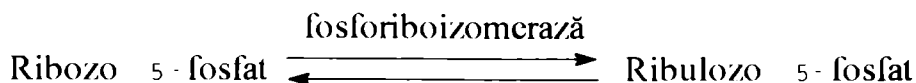


D-Ribozo 1- fosfat

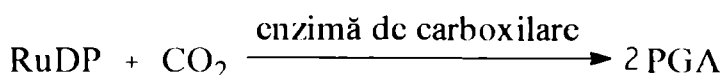


Ribulozo 1,5- bisfosfat

Dintre esterii fosfat ai glucidelor am ales, spre exemplificare, ribulozo 1,5-difosfatul, un compus mai puțin cunoscut. În acest sens, au fost aduse dovezi privind rolul ribuloso 1,5-difosfatului (RuDP) în fixarea fotosintetică a  $\text{CO}_2$  și formarea sa prin următoarelor reacții (J. Hurwitz și colab., 1956):



Reacțiile enzimatice de mai sus au fost utilizate pentru prepararea RuDP. A fost descris deasemenea procedeele de izolare, a fost elucidată structura RuDP și au fost prezentate unele din proprietățile acestui compus. Accesibilitatea la cantități relativ ridicate de RuDP a permis un studiu direct al reacției sale cu  $\text{CO}_2$  și purificarea enzimei de carboxilare. Cu enzimă de carboxilare parțial purificată din spanac, a fost determinat RuDP după reacția:



(PGA este acid 3-fosfoglicerice). Caracterizarea compușilor care conțin grupări 1,2-diol s-a realizat, între altele, prin reacția cu acid periodic. Consumarea periodatului ce reacționează cu glucidul a fost măsurată spectrofotometric la 265 nm. Această lungime de undă a fost utilizată, mai curând decât maximul la 222 nm, cu scopul de a permite folosirea concentrațiilor mai înalte ale reactanților, ceea ce a crescut în mare măsură viteza reacției. Formaldehida a fost determinată prin metoda lui MacFayden (1945). Glicerolul a fost folosit ca standard pentru ambele măsurători; în metoda cu acid cromotropic, absorbția la 570 nm a fost în acord cu valoarea dată de către MacFayden pentru cantități echivalente de formaldehidă.

Pentru sinteza RuDP au fost folosite două preparate de fosforibulokinază. Concentrația ADP a fost calculată din densitatea optică la 260 nm; concentrația RuDP a fost determinată din absorbția la 670 nm în reacția cu orcinol. Pentru experimente la scară preparativă, s-a găsit mai convenabilă metoda de a converti complet R-5-P la RuDP cu un exces de ATP și de a îndepărta nucleotidele reziduale prin tratament cu cărbunc. Desfășurarea reacției a fost urmărită prin cantitatea de NaOH necesară pentru a neutraliza acidul produs.

Structura ribulozo difosfatului. În studiile inițiale, identificarea zaharidului ca ribuloză s-a bazat pe comportarea sa la cromatografia pe hârtie și pe reacții de culoare. În reacția cu orcinolul produsul reacției enzimatice, fie înainte fie după fosforilare, a dat un spectru de absorbție identic cu acela produs de către ribuloza autentică, având maxime de absorbție la 540 și 670 nm. Raportul  $\text{DO}_{540} : \text{DO}_{670}$  în cadrul acestui test a variat de la 0,71 la 0,97, comparată cu un raport de 0,80 la 0,90 pentru ribuloza autentică. Intensitatea maximului absorbției la 670 nm era 50% din cea atribuită aldopentozelor. În testul cisteină-carbazol rata dezvoltării culorii era caracteristică; maximul de absorbție la 540 nm a fost atins într-un interval de 15-20 minute, comparat cu 2 ore pentru xiluloză. Identificarea ribulozei a fost confirmată deasemenea prin izolarea o-nitrofenilhidrazoniei. Derivatul preparat din RuDP avea același punct de topire și aceeași rotație optică cu proba autentică; astfel s-a stabilit că glucidul avea configurația D. Cristalele derivaților enzimatic și

autentice au fost identice în aspectul microscopie și au produs modele identice de difracție cu raze X.

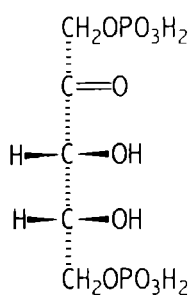
Pentru de a testa prezența 3-cetopentozei, a fost preparată RuDP, uniform marcată cu  $^{14}\text{C}$ , și oxidată cu periodat. Acest tratament ar converti la  $\text{CO}_2$  atomul de carbon al grupării carbonil al oricărei 3-cetopentoze esterificate în pozițiile 1 și 5. În experimente în care 1  $\mu\text{mol}$  de RuDP (19000 c. p. m., probă infinit subțire) a fost oxidată cu un exces de periodat, s-au produs cantități neglijabile de  $^{14}\text{CO}_2$ . S-a estimat că 3-cetopentoza, în caz că era prezentă, reprezenta mai puțin de 3 % din pentoza totală. În acord cu acest rezultat, testul specific de culoare pentru 3-cetopentoze era negativ pentru preparatele de RuDP, chiar la concentrații mari.

Datele analitice au indicat prezența a doi moli de fosfat organic per mol de ribuloză, presupusă a fi esterificată la atomii de carbon 1 și 5. Acest fapt a fost confirmat prin intermediul oxidării cu periodat. S-a găsit că au fost consumați doi moli de periodat per mol de pentoză, iar formaldehida și  $\text{CO}_2$  au fost formați cel mult în urme. Aceste rezultate au indicat că ribuloza este esterificată în pozițiile 1 și 5.

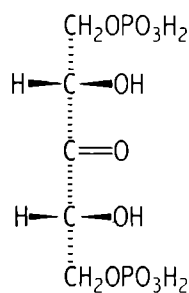
Proprietăți ale D-ribulozo 1,5-difosfatului. RuDP este descompusă de către baze la temperatura camerei, cu eliberare rapidă de fosfat anorganic. La  $25^\circ\text{C}$ , timpul de înjumătățire al RuDP era de 2,8 minute în  $\text{NaOH}$  1 N și 15 minute în  $\text{NaOH}$  0,1 N. Formarea fosfatului anorganic a urmat o cinetică de ordinul unu, fără nici o schimbare a pantei, indicând că cele două grupări fosfat sunt egal de labile.

În  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 N la  $100^\circ\text{C}$  hidroliza RuDP a fost o reacție de ordinul unu, fără nici o schimbare a pantei, indicând din nou labilitatea egală a celor două grupări fosfat. În aceste condiții jumătate din fosfatul total a fost eliberat în aproape 20 min, în comparație cu aproape 40 minute, pentru Ru-5-P. S-ar părea că prezența grupării 1-fosfat face legătura de la poziția 5 mai lăbilă față de acid.

RuDP este clivată foarte încet de către aldolaza cristalizată; rata este mai mică decât 1/50 din cea obținută cu fructozo-difosfatul. Nu este atacată de către transcetolaza purificată din spanac. Este rapid hidrolizată de către o fosfatază prezentă în frunzele de spanac, cu producerea de un echivalent de fosfat anorganic. După purificare, această activitate pare să fie paralelă unei fructozodifosfataze care este prezentă în extractele din plante. Produsul hidrolizei RuDP de către această enzimă nu a fost încă identificat. În timp ce nu s-a găsit o funcție pentru RuDP în țesuturile animale și microorganismele heterotrofice, se poate presupune că acest compus, cu gruparea sa carbonil înalt reactivă, este folosit pentru alte mecanisme biosintetice. Prin urmare structura ribulozo (2-ceto) 1,5-difosfat în comparație cu structura ribulozo (3-ceto) 1,5-difosfat:



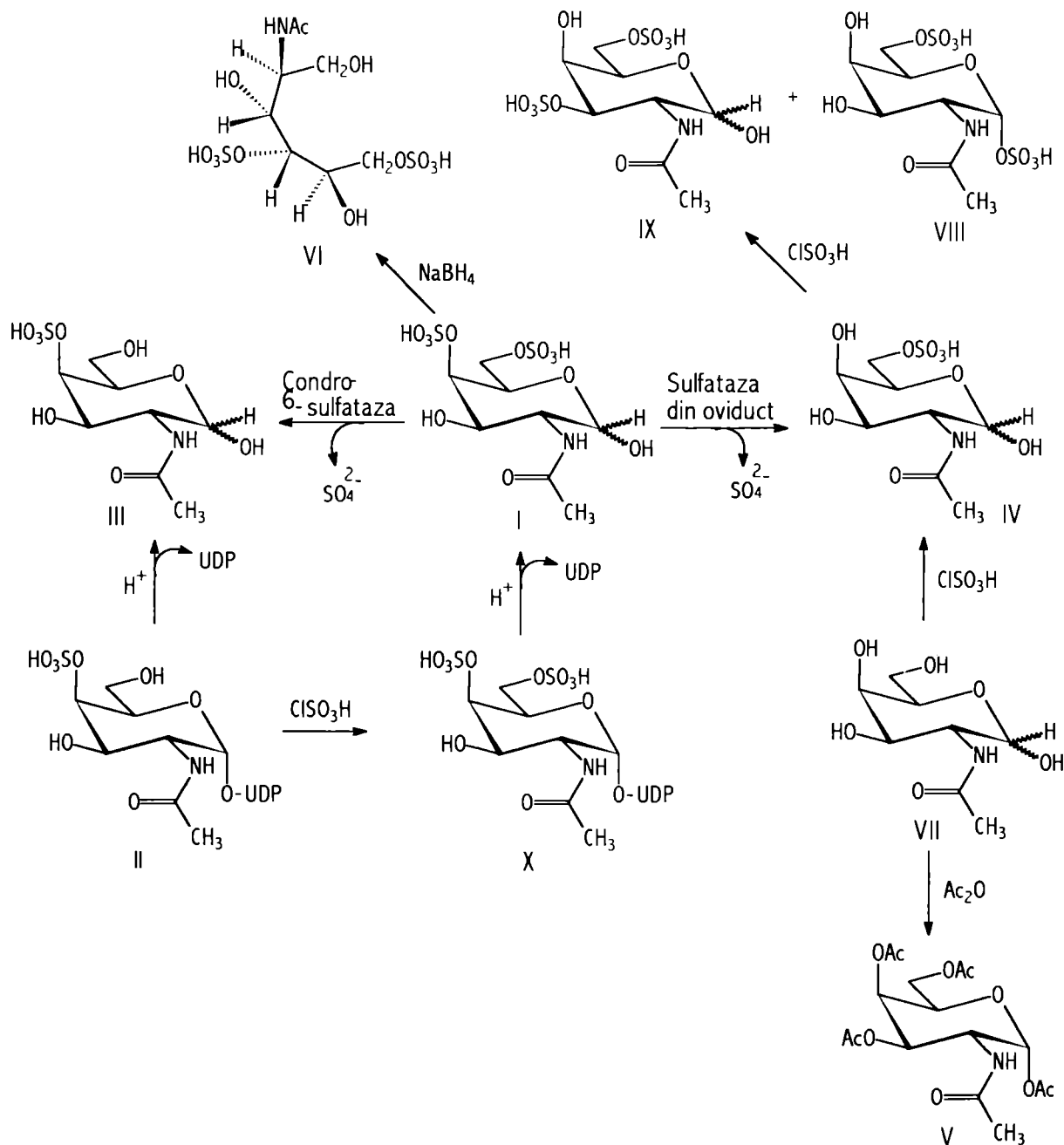
Ribulozo 1,5-bisfosfat  
(2-ceto)



Ribulozo 1,5-bisfosfat  
(3-ceto)

### 2.7.3. ESTERI SULFAT AI GLUCIDELOR

Esterii sulfat ai glucidelor sunt compuși naturali; ei se găsesc în țesuturile vii, fie ca atare, fie în constituția unor compuși nucleotidici (v. Cap REACTIVI NATURALI SPECIALI), fie în constituția glicozaminoglicanilor (v. în Cap GLUCIDE, POLIGLUCIDE PROPRIU-ZISE). Câteva metode de preparare – chimice și biochimice – sunt prezentate în schema următoare:



Acetilaminoglucidele sulfatate, în stare liberă sau activate ca derivați nucleotidici sau chiar în cadrul polimerilor corespunzători, constituie substraturi naturale ale sulfatazelor.

Metilglicozidele, ca înel piranozic sau furanozic, cu configurația  $\alpha$  sau  $\beta$  se prepară relativ ușor datorită reactivității relativ ridicate a grupării hidroxil glicozidice. Rolul lor în Chimia glucidelor a constat în caracterizarea configurațională, în stabilirea tipului de înel, precum și ca model pentru molecule glucidice legate exclusiv prin intermediul unei grupări hidroxil glicozidice.

### 2.7.5. ACIDUL NEURAMINIC SI CONGENERII SAI

Termenul de „acizi sialici” este un nume de grup pentru acizi nonulosaminici acilați, care există în natură. Pentru structura de bază nesubstituită,  $C_9H_{17}O_8N$ , comună tuturor, Blix și colab., (1957) au sugerat denumirea de acid neuraminic. Acizii prezenți în natură sunt cu toții N-acilați iar alții sunt și O-substituiți. Ei sunt desemnați în legătură cu natura și modul de legare al substituenților, de exemplu: acid N-acetilneuraminic, N-glicololneuraminic, acid O,N-diacetilneuraminic.

Acidul N-acetilneuraminic este acidul cel mai comun întâlnit și există în toate țesuturile de la om, păsări, reptile, și pești. La toate celelalte mamifere investigate, acizii N-acetil- și N-glicololneuraminici sunt prezenți împreună în țesuturi, cu excepția sistemului nervos central, unde există doar acid N-acetilneuraminic. În cazul multor surse, acizii sialici conțin de asemenea una sau două grupări O-acetil. Grupările O-acetil sunt foarte labile, și unele din ele sunt pierdute atât din acizii diacetil- cât și triacetilneuraminici în timpul preparării și purificării. Datorită marii diferențe în stabilitate, metodele elaborate pentru prepararea doar a acizilor neuraminici N-acetilați sunt distincte de acelea pentru acizii sialici conținând și grupări O-acetil. De aceea, s-a considerat potrivit a se da o descriere detaliată a procedurii atât pentru acidul N-acetilneuraminic cât și pentru acizii neuraminici O-acetilați. Este deasemenea descris procedeul pentru prepararea acidului metoxineuraminic (metilglicozidul acidului neuraminic).

Acidul N-acetilneuraminic eliberat de acidul N-glicololneuraminic este preparat în mod adecvat din material de origine umană, de exemplu, ser. Acidul este eliberat prin hidroliză acidă blândă din sursa sa naturală și purificat prin cromatografie de schimb ionic.

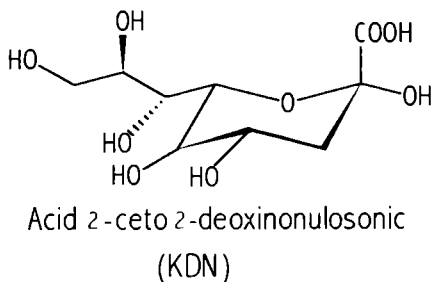
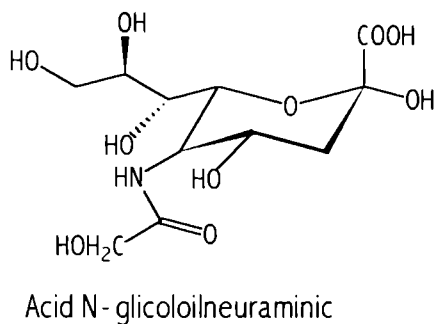
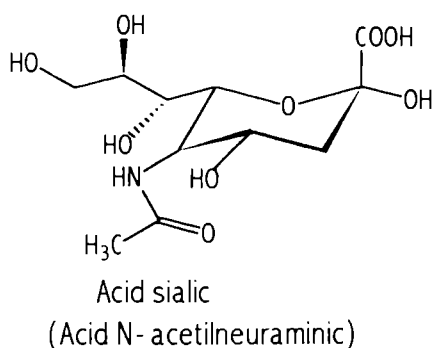
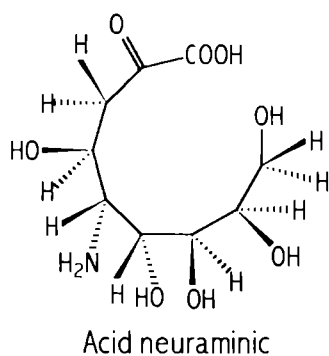
Acizii sialici puri sunt incolori. Cu excepția acidului triacetilneuraminic, care se topește la 130-131°C cu dezvoltare de gaz și fără decolorare, ei nu se topește ci se descompun într-un domeniu termic situat cu câteva grade sub punctul de decolorare. Ei nu prezintă nici o mutarotație în soluție apoasă. Acizii sialici și acidul metoxineuraminic sunt ușor solubili în apă. Acidul triacetilneuraminic se dizolvă cu ușurință în metanol; ceilalți acizi, în special acidul N-glicololneuraminic, sunt puțin solubili în metanol. Toți acizii sunt insolubili în dietileter și în eter de petrol ușor. Acizii sialici sunt acizi relativ tari cu o valoare a  $pK_a$  de 2,6 pentru acidul N-acetilneuraminic și acidul diacetilneuraminic și 2,75 pentru acidul N-glicololneuraminic. Acidul N-acetilneuraminic pur și acidul N-glicololneuraminic sunt foarte stabili în soluție apoasă și pot fi depozitați timp de luni de zile la 4°C fără schimbări măsurabile. Dacă soluția conține doar cantități mici de acizi minerali, stabilitatea este mult mai mică. Acizii di- și triacetil neuraminici nu sunt stabili. Dacă sunt ținuti la temperatura de 37°C, se transformă destul de rapid în acid N-acetilneuraminic. Sunt cu toții instabili în mediu alcalin cu excepția acidului metoxineuraminic, care fiind un O-glicozid normal, este stabil chiar în cazul unor baze puternice la 100°C.

Toți acizii sialici, dar nu acidul metoxineuraminic, reduc soluția lui Fehling. Acizii N-acetilneuraminic și N-glicololneuraminic consumă 2 moli de periodat și formează 1 mol de acid formic și aproximativ 1 mol de formaldehidă. Acidul diacetilneuraminic de sorginte bovină consumă doar 1 mol de periodat iar acidul triacetilneuraminic nu consumă periodat deloc.

Prin acțiunea aldolazei din *Clostridium perfringens* și *Escherichia coli* K-235, acidul N-acetilneuraminic este scindat la acid piruvic și N-acetilmanozamină.

**Determinarea enzimatică a acizilor sialici.** Acizii N-acetilneuraminic și N-glicolilneuraminic sunt clivați de către N-AN-aldolază (aldolaza acidului N-acilneuraminic) la piruvat și la N-acil-D-manozamina corespunzătoare. Fiecare dintre acești produși poate fi utilizat pentru a determina concentrația acestor acizi sialici în probă. Cealaltă acizi sialici cunoscuți conțin grupări O-acetil și sunt rezistenți la respectiva aldolază. Totuși, grupările O-acetil sunt cu ușurință îndepărtate de către baze sau acizi diluați, și acidul N-acetilneuraminic rezultat poate fi apoi determinat.

Două procedee pot fi folosite pentru determinarea acizilor N-acilneuraminici. Primul implică o metodă în două etape, similară celei descrise anterior pentru testarea N-AN-aldolazei, așa cum s-a descris anterior. Al doilea procedeu utilizează un preparat mult mai înalt purificat de N-AN-aldolază, liberă de NAD oxidază, și cuplează această reacție enzimatică cu dehidrogenaza lactică și NAD pentru determinarea spectrofotometrică continuă a piruvatului. A fost elaborată deasemenea o modificare a metodei spectrofotometrice în două etape, piruvatul fiind determinat fluorometric. Constanta de echilibru pentru reacțiile acid N-acetilneuraminic  $\rightleftharpoons$  piruvat + N-acetil-D-manozamină are valoarea de  $K_{eq} = 0,096$  M. La concentrații ale acidului sialic situate sub valoarea de 0,001 M, practic, tot acidul sialic este clivat. La concentrații mai înalte, cantități semnificative rămân în amestecul de echilibru. N-AN-aldolaza poate fi utilizată la concentrații mai scăzute; reacția este oprită prin încălzirea amestecului de incubare, și se determină fie piruvatul, fie N-acilmanozamina. Când N-AN-aldolaza este cuplată cu NADH și dehidrogenaza lactică, reacția este direcționată către completare, iar concentrația acidului sialic este determinată prin una sau mai multe dintre metodele următoare: (A) determinarea cantității de NADH oxidat la sfârșitul reacției; (B) determinarea ratei inițiale a oxidării NADH (care este o funcție a concentrației acidului sialic); (C) determinarea acilhexozaminei printr-o metodă Morgan-Elson modificată prin folosirea compusului corespunzător ca standard. Structura unor congeneri ai acidului neuraminic este următoarea:



## 2.7.6. POLIOLI FOSFORILATI

(Pentru polioli fosforilați, v. FOSFOINOZITIDE în Cap LIPIDE)

## 2.7. POLIGLUCIDE

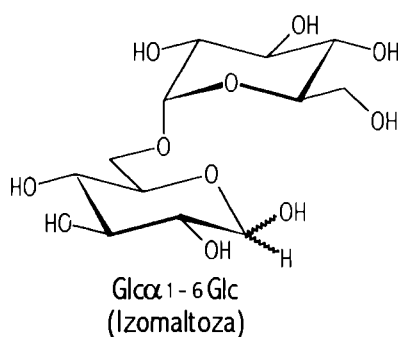
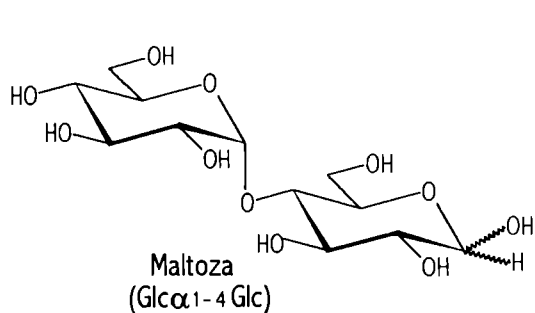
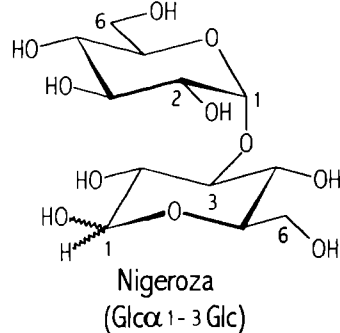
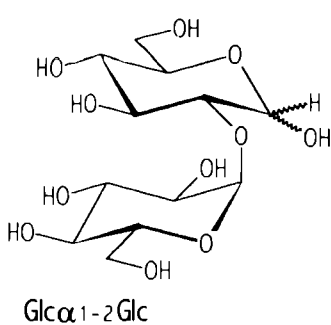
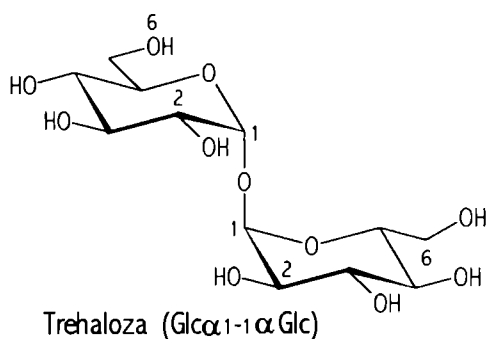
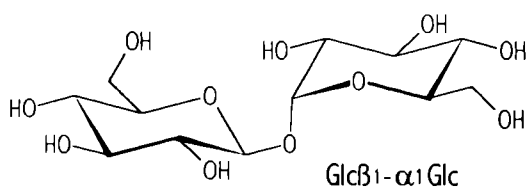
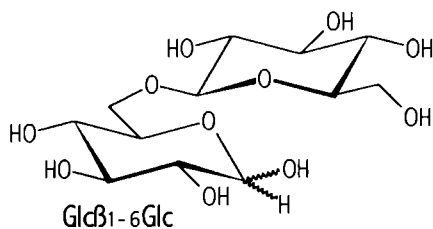
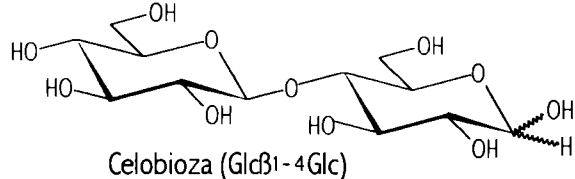
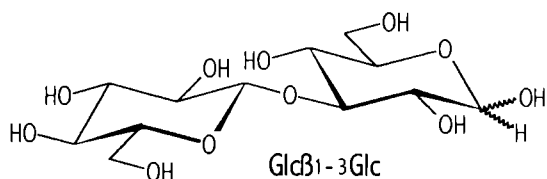
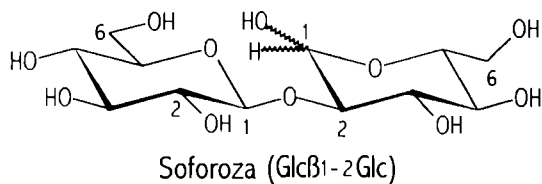
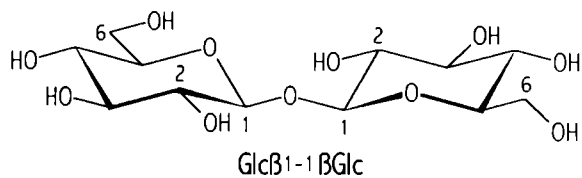
Poliglucidele sunt de două tipuri: oligoglucide și poliglucide propriu-zise.

## 2.7.1.OLIGOGLUCIDE

Oligoglucidele sunt catene poliglucidice liniare sau ramificate formate din 2-10 monoglucide legate prin legături glicozidice.

### 2.7.1.1.DIGLUCIDE

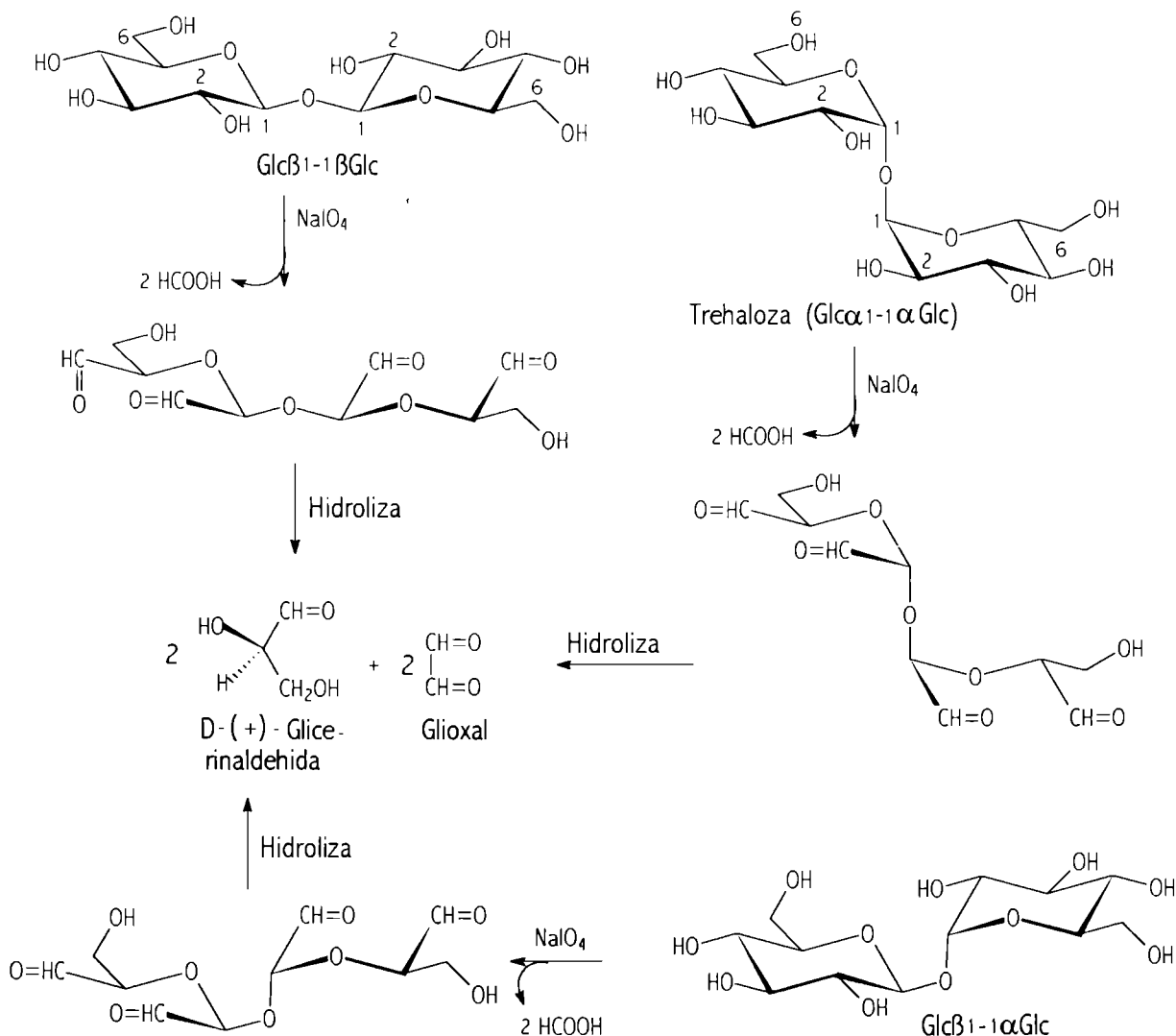
Se cunosc 11 dizaharide formate exclusiv din molecule de D-glucopiranoză legate în configurația  $\alpha$  sau  $\beta$  la diferiți atomi de carbon (se observă că este exclus de la legături atomul de carbon 5 deoarece acesta este inclus în inelul piranozic).



Oxidarea cu acid periodic a constituit prima metodă de stabilire a structurii dizaharidelor; această reacție se utilizează încă pentru astfel de studii alături de o altă metodă extrem de precisă cunoscută sub numele permetilare-acetoliză (v. CHIMIE BIOORGANICĂ, la bibliografie).

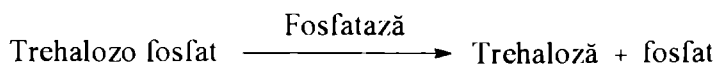
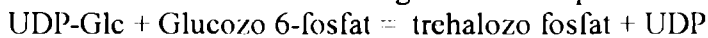
**Glucozil $\beta$ 1-1 $\beta$ glucozil, glucozil $\alpha$ 1-1 $\alpha$ glucozil, glucozil $\beta$ 1- $\alpha$ 1glucozil**

După cum se observă din reacțiile de mai jos, glucozil $\beta$ 1-1 $\beta$ glucozil, trehaloza (glucozil $\alpha$ 1-1 $\alpha$ glucozil) și glucozil $\alpha$ 1-1 $\beta$ glucozil dau prin oxidare cu acid periodic produși diastereoizomeri; prin hidroliza acestora, însă, rezultă aceeași produși de reacție, D(+) -glicerinaldehidă și glioxal:



Dintre cele trei dizaharide de mai sus, mai cunoscută este trehaloza (micoza); acest dizaharid a fost izolat prima oară din *Secale cornutum*. Se găsește la bacteriile patogene (bacteriile leprei, bacteriile tuberculozei), ciuperci inferioare, ciuperci superioare, gândaci (*Larinus maculatus*).

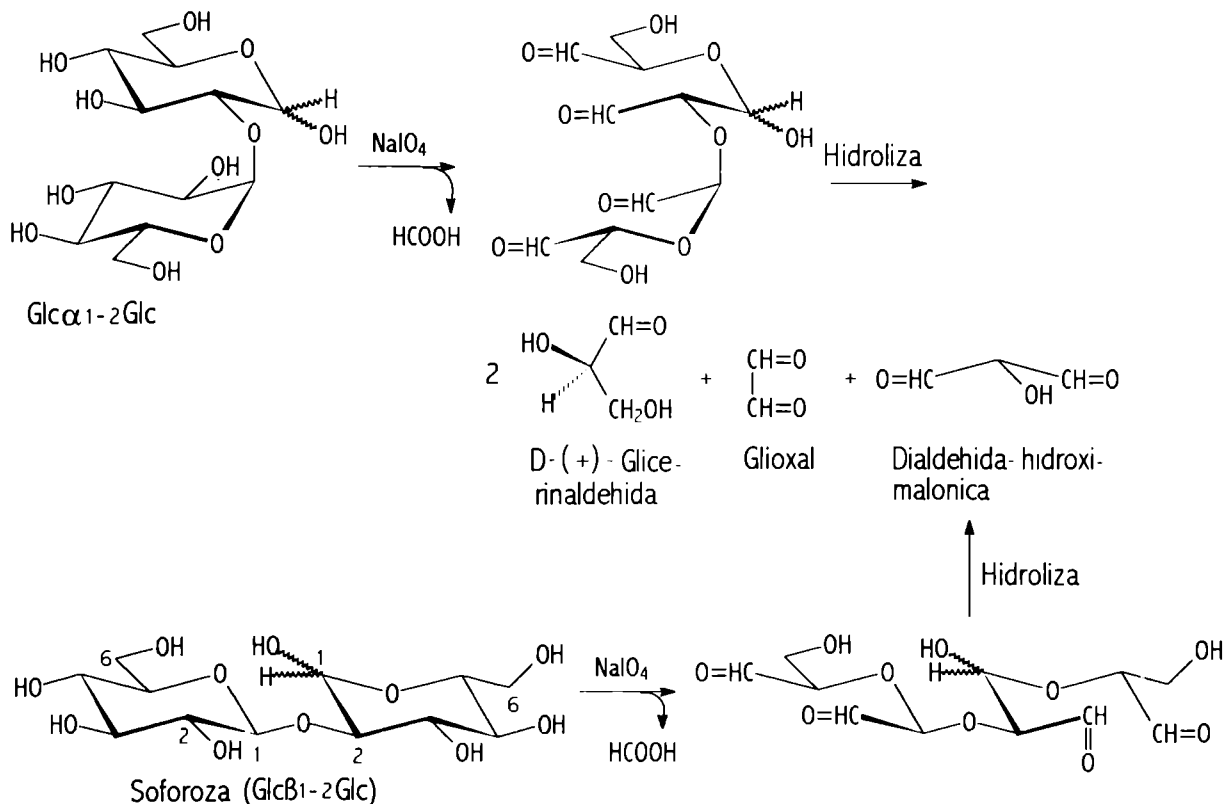
Trehaloza este sintetizată în organismele vii prin următoarele reacții:



Trehaloza este hidrolizată în organismele vii de către o enzimă foarte specifică, trehalaza, la două molecule de D-glucoză.

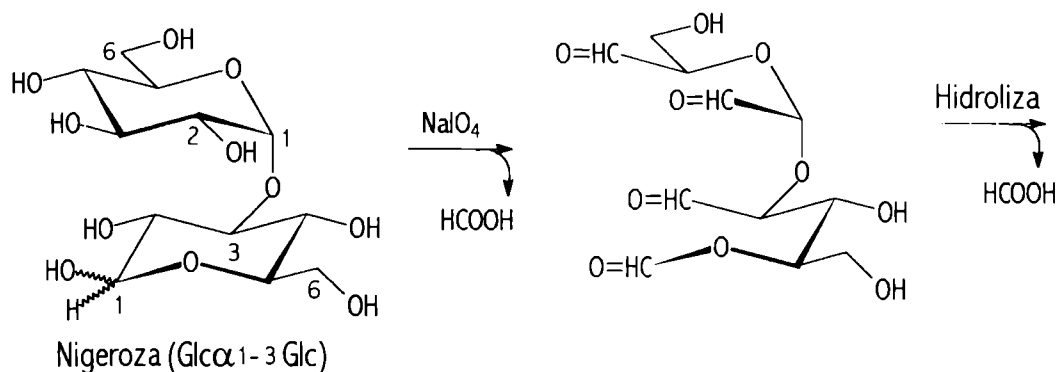
### Glucosil $\alpha$ 1-2glucoză, glucosil $\beta$ 1-2glucoză

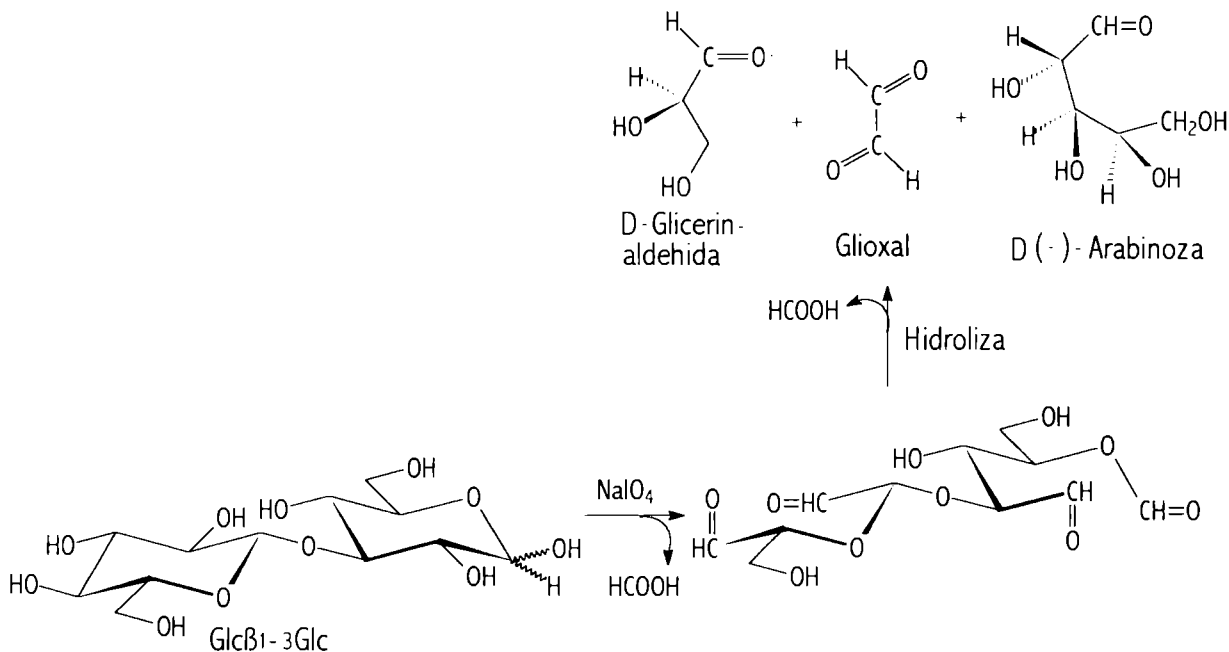
Prin oxidarea cu acid periodic a glucosil $\alpha$ 1-2glucozei și a glucosil $\beta$ 1-2glucozei, rezultă produși diastereoizomeri; hidroliza legăturilor eterice duce însă la aceeași produși: D(+)-glicerinaldehidă, glioxal și dialdehidă hidroxi-malonică:



Dintre cele două dizaharide Glc $\beta$ 1-2, mai cunoscut este dizaharidul numit soforoză; acesta se găsește în flavonozidul din *Sophora* și în glicozidul din *Stevia rebaudiana*; structura soforozei a fost confirmată prin sinteză.

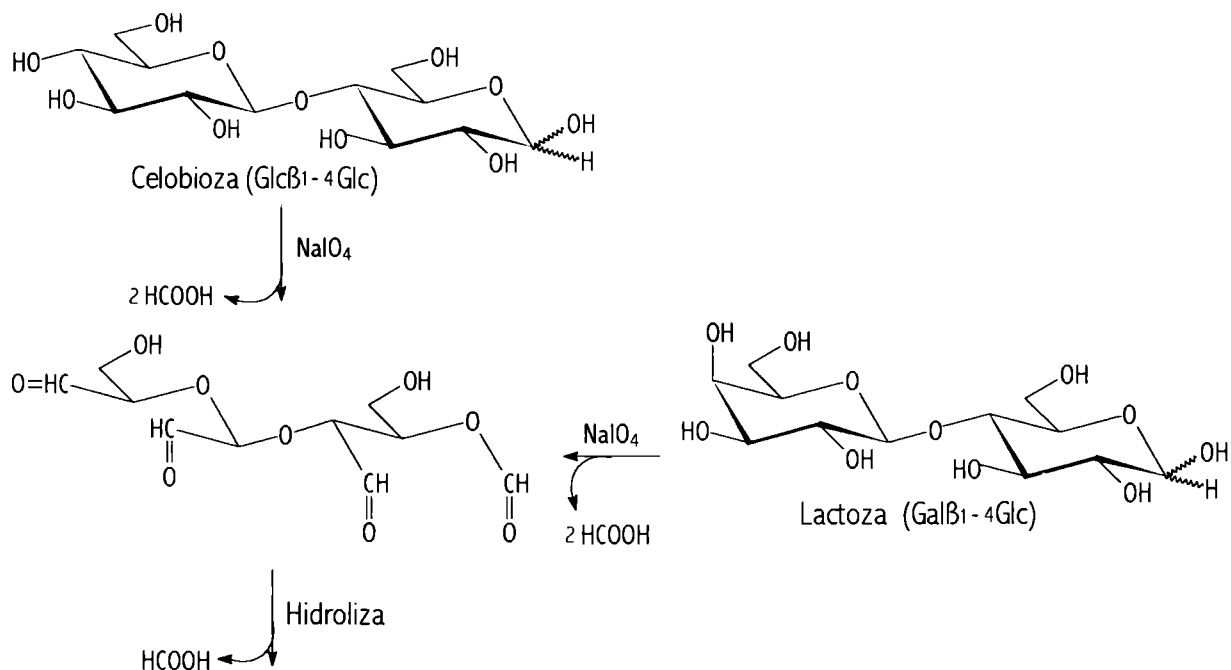
### Glucosil $\alpha$ 1-3glucoză (nigeroză), glucosil $\beta$ 1-3glucoză

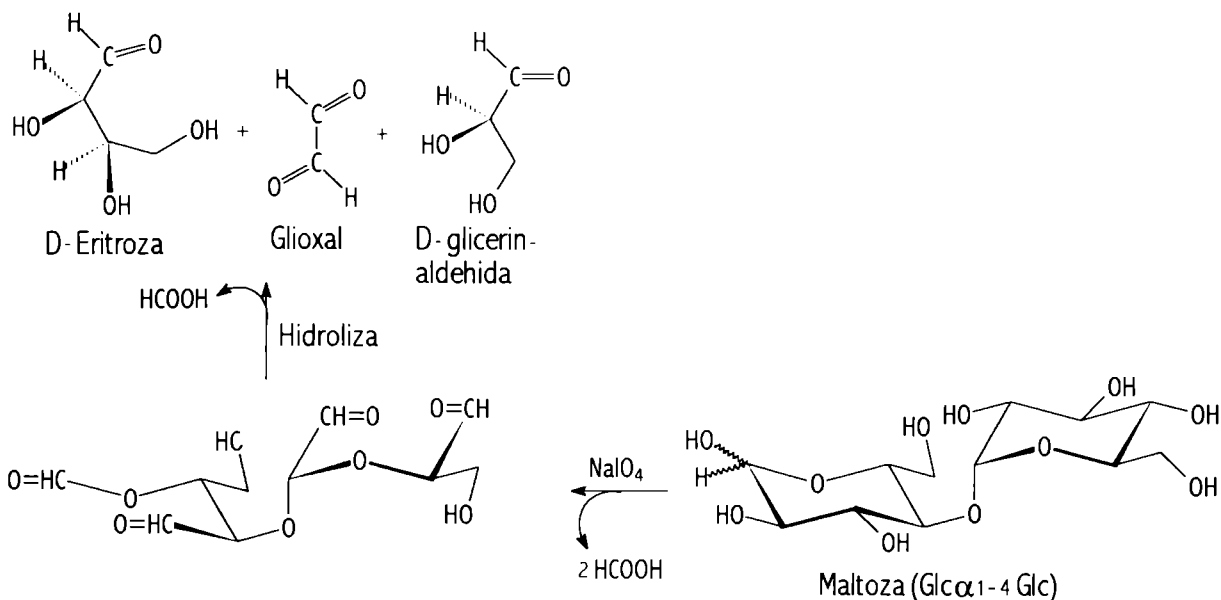




### Glucozilβ1-4glucoză (celobioză), glucozilα1-4glucoză (maltoză), galactozilβ1-4glucoză (lactoză)

Acest grup cuprinde dizaharide extrem de importante pentru metabolismul glucidelor: celobioza (dizaharidul din celuloză), maltoza (dizaharidul din amidon și glicogen) și lactoza (zahărul din lapte). În mod curios, produsul oxidării cu acid periodic al celobiozei și cel al lactozei este același. Pe de altă parte celobioza și maltoza dau prin oxidare produși diastereoizomeri. Hidroliza produșilor de oxidare duce însă, pentru cele trei dizaharide, la aceeași produși finali: D-eritroză, D-glicerinaldehidă și glioxal:

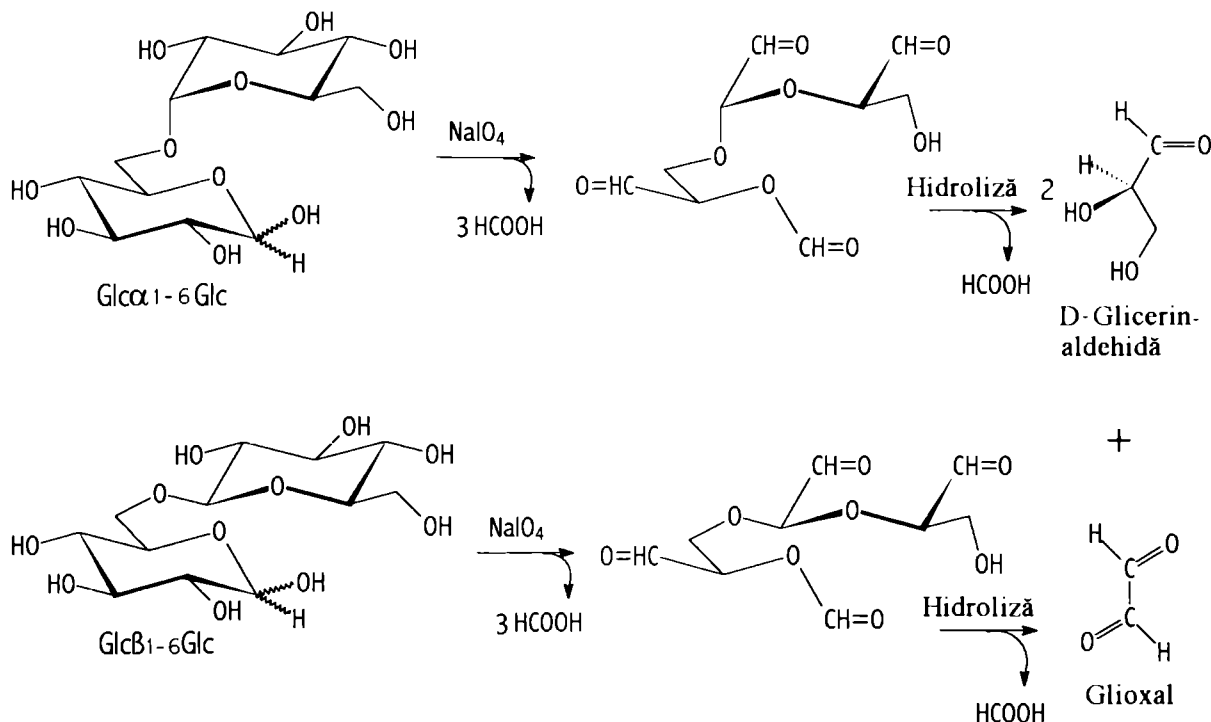




Celobioza a fost obținută inițial din celuloză, ca octoacetat, prin acetoliză cu acid sulfuric și anhidridă acetică; prin saponificare cu metoxid de sodiu rezultă celobioză liberă. Maltoza a fost obținută inițial prin hidroliza enzimatică a amidonului; hidroliza chimică duce la același rezultat. Interesant este faptul că atât celobioza cât și maltoza au fost obținute prin inversarea unor reacții enzimactice hidrolitice pornind de la glucoză.

### Glucozil $\alpha$ 1-6glucoză (izomaltoză) și glucozil $\beta$ 1-6glucoză (gențiobioză)

Izomaltoza și gențiobioza duc prin oxidare cu acid periodic la produși de reacție diastereoizomeri; Hidroliza acestora duce însă la aceeași produși: D-glicerinaldehidă, glioxal și acid formic:



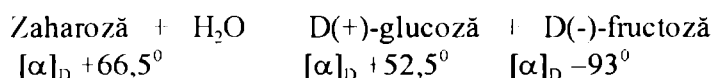
## Zaharoză (sucroză, glucopiranozil-1-2-β-fructofuranozil)

Zaharoza este cel mai răspândit diglucid din regnul vegetal. În cantitate variabilă zaharoza apare în numeroase organe vegetale, în fructe, semințe, frunze etc., de obicei alături de monoglucidele constitutive. Printre cele mai bogate în zaharoză sunt: sfecla de zahăr (rădăcinile) (16-27%), trestia de zahăr (tulpinile), sorgul zaharat (14-16%).

După natura solventului folosit, zaharoza formează cristale cu forme diferite. Din apă, în care este ușor solubilă, cristalizează sub forma mai stabilă, în cristale mari, monocline, care trec prin recristalizare din metanol în forma mai puțin stabilă. Etanolul precipită zaharoza din soluții apoase.

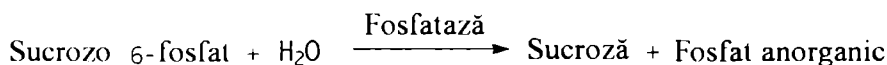
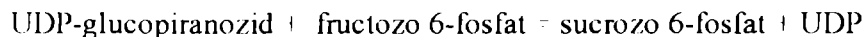
Prin cercetări röntgenografice, a putut fi lămurită în mare măsură configurația sterică mai exactă a zaharozei. Inelul glucopiranozic are forma scaun. Încălzită la temperaturi mai ridicate, zaharoza se transformă, prin pierdere de apă, într-un amestec de produși necristalizabili, numit caramel.

Prin fierbere îndelungată cu apă și mult mai repede sub acțiunea acizilor sau a enzimei invertaza (zaharaza), zaharoza, puternic dextrogiră, este hidrolizată, cu formarea unui amestec echimolecular de D-glucoză și D-fructoză, levogir. Amestecul levogir poartă numele de zahăr invertit. Inversiunea optică se produce din cauză că D-fructoza rotește planul luminii polarizate mai puternic spre stânga decât îl rotește D-glucosa spre dreapta:

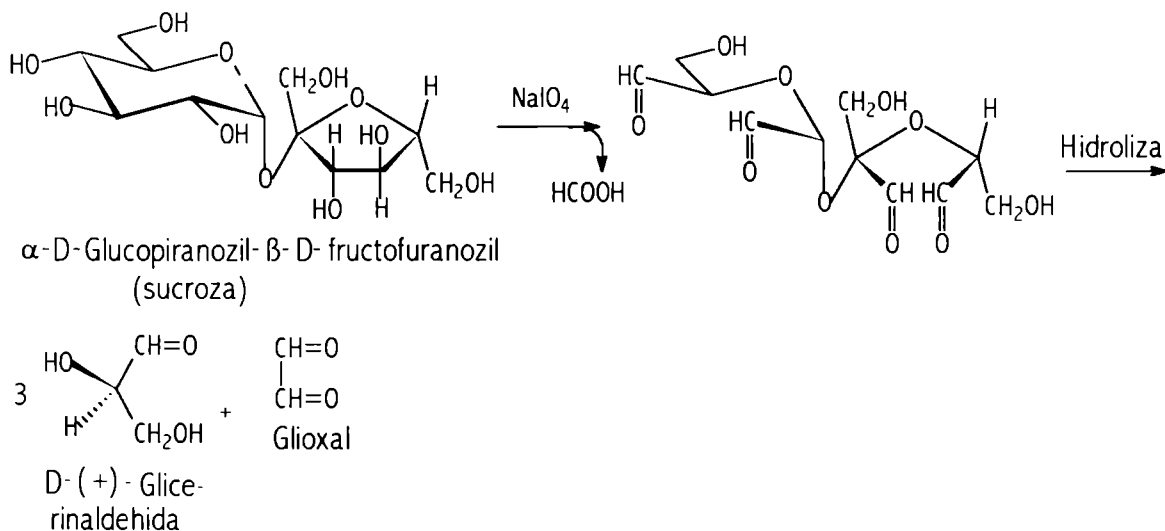


Se observă, în urma hidrolizei, o rotație specifică levogiră de  $-93^\circ$ . Viteza de inversiune este dependentă de concentrația de protoni din soluție. Acizii tari concentrați distrug D-fructoza rezultată prin hidroliză.

Sinteza sucrozei în plante decurge printr-un mecanism mediat de către un derivat nucleotidic:



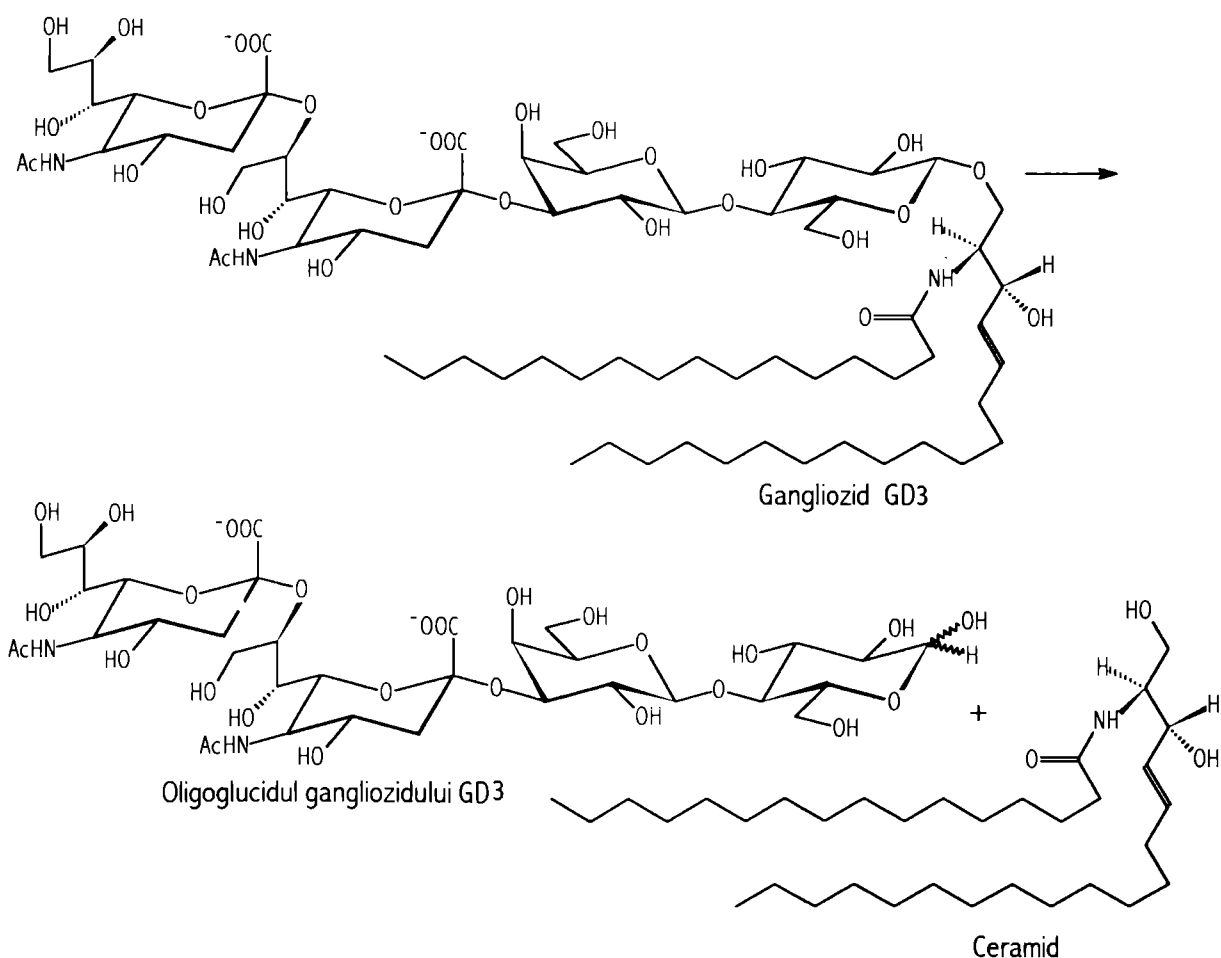
Oxidarea cu periodat a dus la clarificarea structurii sucrozei:



Clivarea glicosfingolipidelor în cele două fragmente constitutive – porțiunea oligoglucidică și ceramidul – s-a realizat pentru mai multe motive: (1) în scop analitic: pe de o parte pentru analiza ceramidelor iar pe de altă parte pentru eliminarea interferenței celor două fragmente în spectrele RMN  $^1\text{H}$ ; (2) înlocuirea ceramidelor eterogene dintr-un GSL natural cu un ceramid omogen, format dintr-un singur tip de AG și un singur tip de BCI, sau cu un ceramid artificial marcat radioactiv sau cu izotopi stabili sau cu un marker fluorescent sau purtător al unui marker de spin.

Primele metode utilizate la fragmentarea GSL în Cer și oligoglucid s-au bazat pe reacția de ozonoliză; metoda a fost descoperită de către Wiegandt și aplicată în mod sistematic atât de către autor cât și în alte laboratoare.

O metodă mai blândă și mai selectivă se bazează pe utilizarea unei enzime – endoglicozil-ceramidaza; enzima a fost inițial descoperită la lipitoare *Hirudo medicinalis* iar ulterior la anumite microorganisme cum ar fi cele din genul *Rhodococcus*; enzima din ultima sursă se utilizează, după cum vom arăta în continuare, și astăzi. Un avantaj al endoglicozil-ceramidazei îl constituie specificitatea de substrat foarte scăzută: practic, enzima hidrolizează orice GSL, inclusiv gangliozele, în ceramide și oligoglucid, rupând întotdeauna exclusiv legătura glicozidică dintre ceramid și glucidul legat de acesta; reacția generală, exemplificată pentru ganglioizidul GD3 este următoarea:



Oligoglucidele constitutive ale glicosfingolipidelor neutre se obțin prin clivarea legăturii glicozidice dintre ceramid sau sfingozină și glucidul legat de acestea.

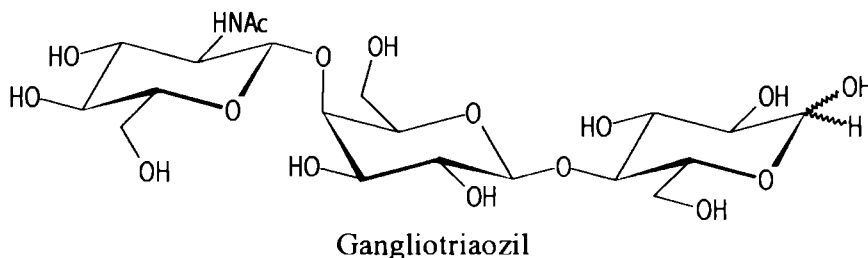
#### GANGLIOTRIOZIL (GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc, Gg3)

Acest compus a fost preparat prin hidroliza acidă parțială a ganglioazelor: GM2, GM1a, GD1a, GD1b, GT1b (Tabelul 1). Hidroliza acidă parțială a compușilor organici se realizează în condiții

Tabelul 1. Oligozaharide obținute din ganglioazidul GM1a.

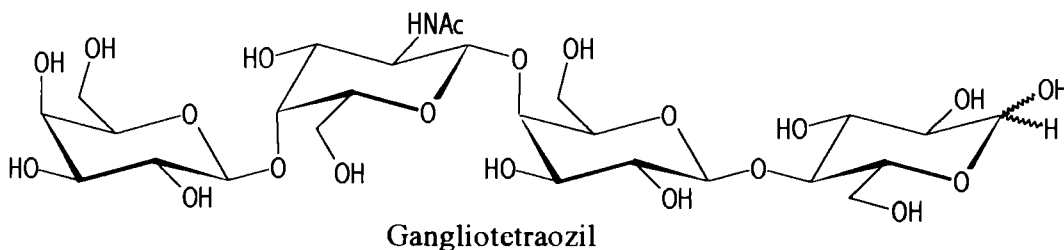
| Oligozaharid        | Formulă                                              | ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> |
|---------------------|------------------------------------------------------|---------------------------|
| Ganglio-N-tetrază   | Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc- | +13,9                     |
| Ganglio-N-trioza I  | Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal-                | +12                       |
| Ganglio-N-trioza II | GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc-                | +17                       |
| Ganglio-N-bioza I   | Gal $\beta$ 1-3GalNAc-                               | +24                       |
| Ganglio-N-bioza II  | GalNAc $\beta$ 1-4Gal-                               |                           |
| Lactoză             | Gal $\beta$ 1-4Glc                                   | +54                       |

în care unele molecule suferă transformări mai ample sau mai superficiale iar altele deloc; prin urmare condițiile hidrolizei parțiale se găsesc experimental (variația pH, temperatură, constantă dielectrică, etc). În cazul hidrolizei parțiale enzimatică se acționează îndeosebi cinetic. Structura fragmentului trihexozil care intră în constituția ganglioazelor sub numele gangliotrioazil este următoarea:



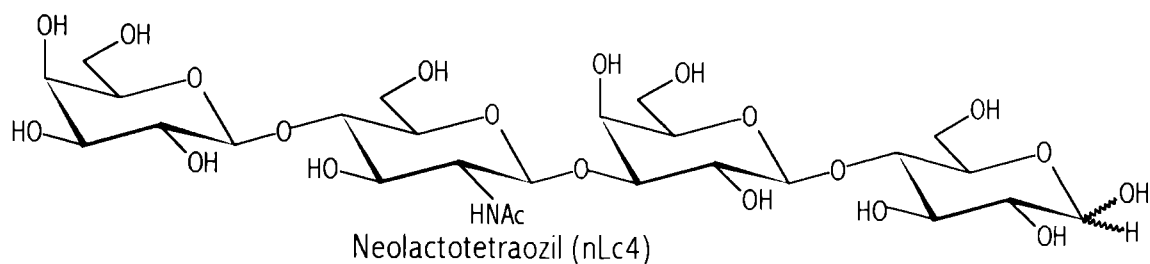
#### GANGLIOTETRAOZIL (Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc, Gg4)

Fragmentul tetrahexozil cunoscut în constituția ganglioazelor drept gangliotetraozil este următoarea:



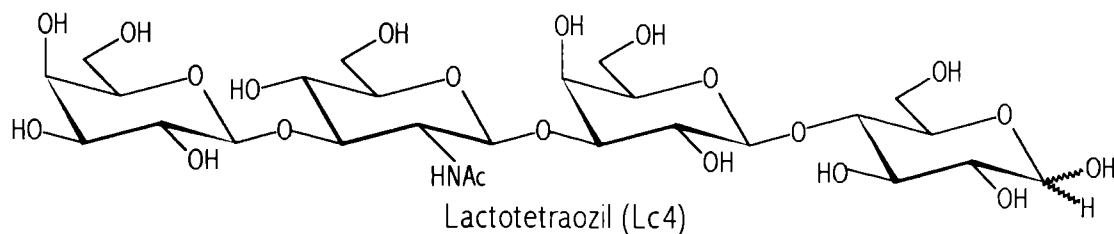
### NEOLACTOTETRAOZIL (Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, nLc4)

Mai puțin studiat decât precedentul, fragmentul neolactotetraozil este deasemenia constituant al unor ganglioze și are următoarea structură:



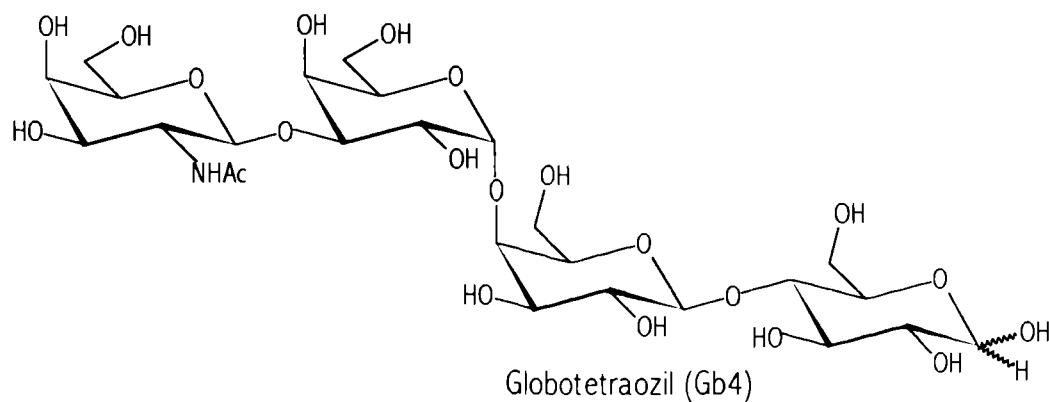
### LACTOTETRAOZIL (Gal $\beta$ 1-3GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, Lc4)

Fragmentul tetrahexozil lactotetraozil, izomer cu oligoglucidul neolactotetraozil, are următoarea structură:



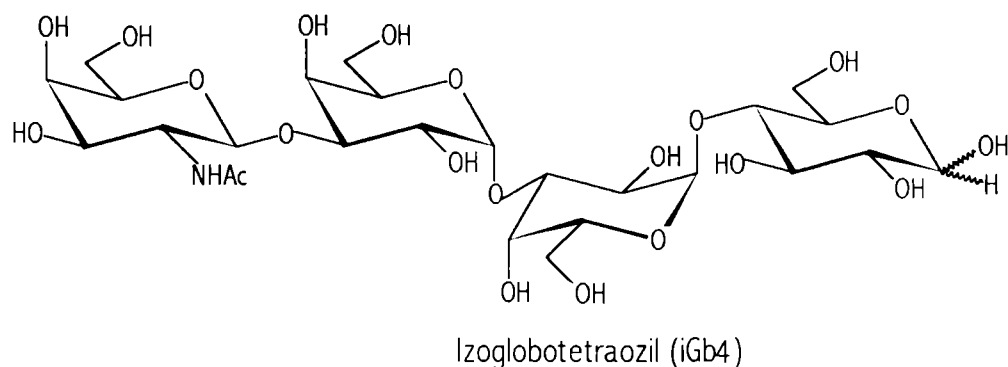
### GLOBOTETRAOZIL (GalNAc $\beta$ 1-3Gal $\alpha$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc, Gb4)

Oligoglucidul globotetraozil are următoarea structură:



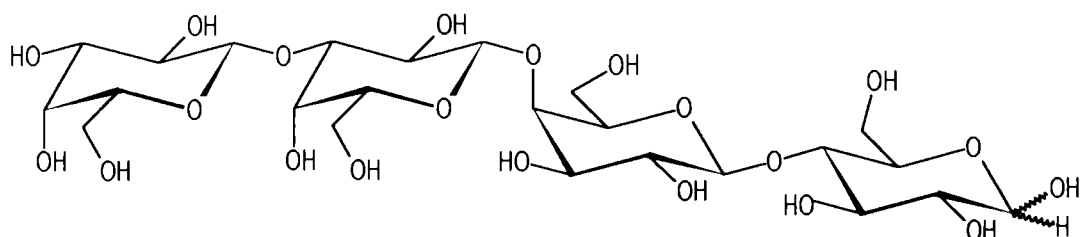
### IZOGLOBOTETRAOZIL (GalNAc $\beta$ 1-3Gal $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, iGb4)

Fragmentul izoglobotetraozil are următoarea structură:



### MUCOTETRAOZIL ( $\text{Gal}\beta 1\text{-3Gal}\beta 1\text{-3Gal}\beta 1\text{-4Glc}$ , Mc4)

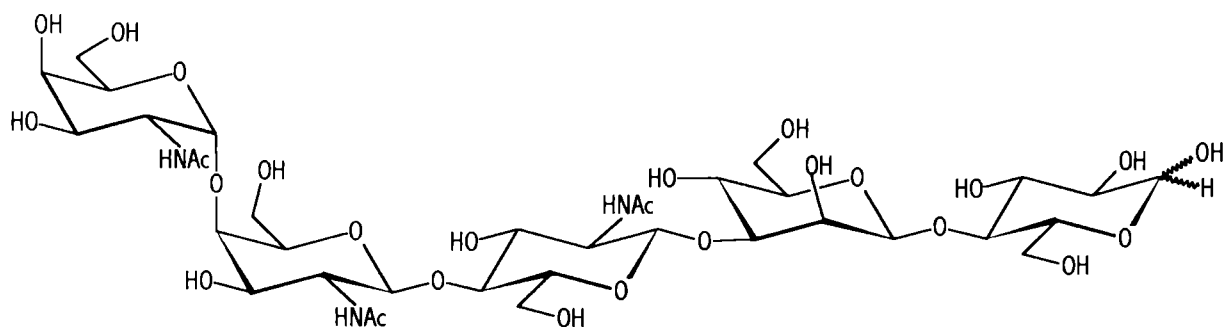
Oligoglucidul mucotetraozil are structura următoare:



Mucotetraozil (Mc4)

### ARTROPENTAOZIL ( $\text{GalNAc}\alpha 1\text{-4GalNAc}\beta 1\text{-4GlcNAc}\beta 1\text{-3Man}\beta 1\text{-4Glc}$ , Ar5)

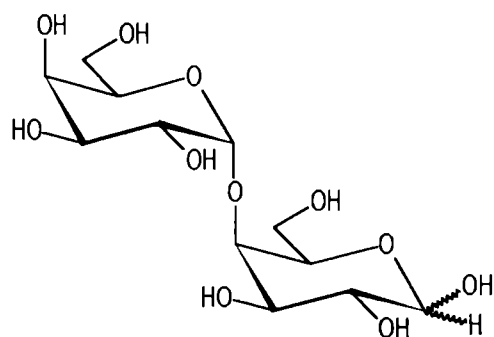
Compusul artropentaozil este un oligoglucid caracteristic organismelor inferioare; are următoarea structură:



Artropentaozil (Ar5)

### GALABIOZIL ( $\text{Gal}\alpha 1\text{-4Gal}$ , Ga2)

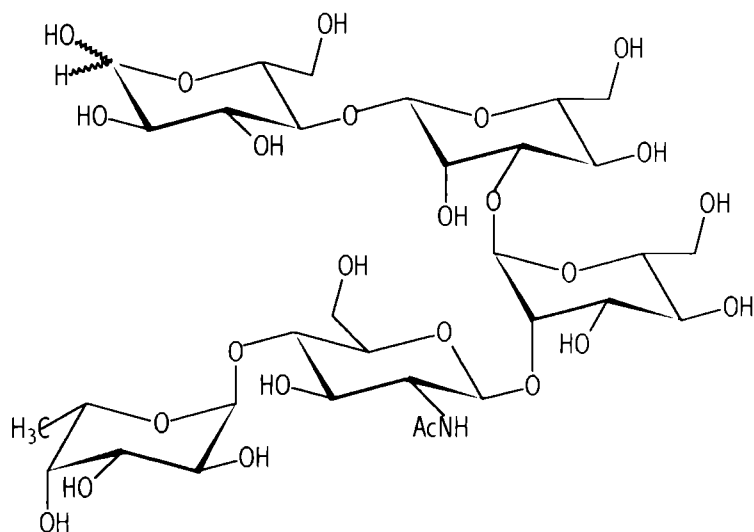
Diglicidul galabiozil este un dizaharid cu următoarea structură:



Galabiozil (Ga2)

### MOLUPENTAOZIL (Fuc $\alpha$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-2Man $\beta$ 1-3Man $\beta$ 1-4Glc, M15)

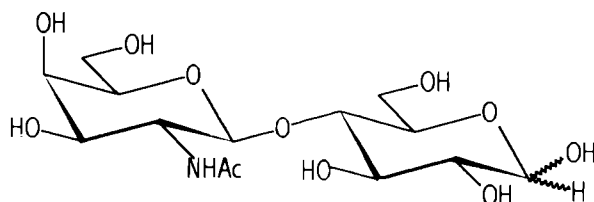
Molupentaozil (Fuc $\alpha$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-2Man $\beta$ 1-3Man $\beta$ 1-4Glc, M15) este un fragment pentazaharidic caracteristic organismelor inferioare, care prezintă următoarea structură:



Molupentaozil (M15)

### SCHISTO (GalNAc $\beta$ 1-4Glc)

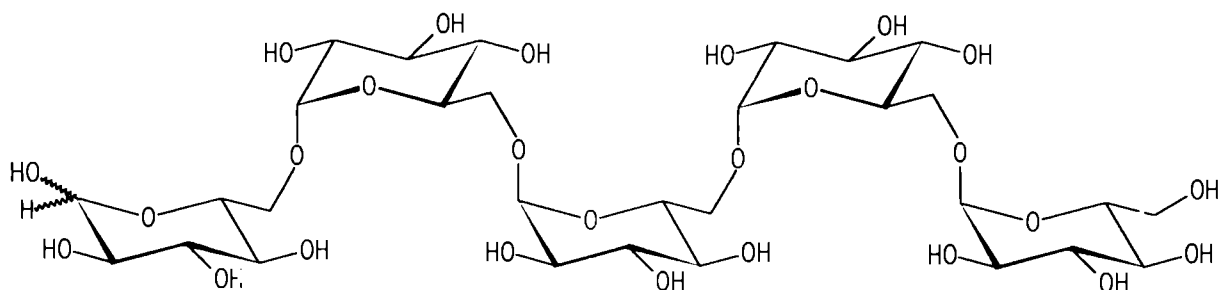
este un dizaharid cu următoarea structură:



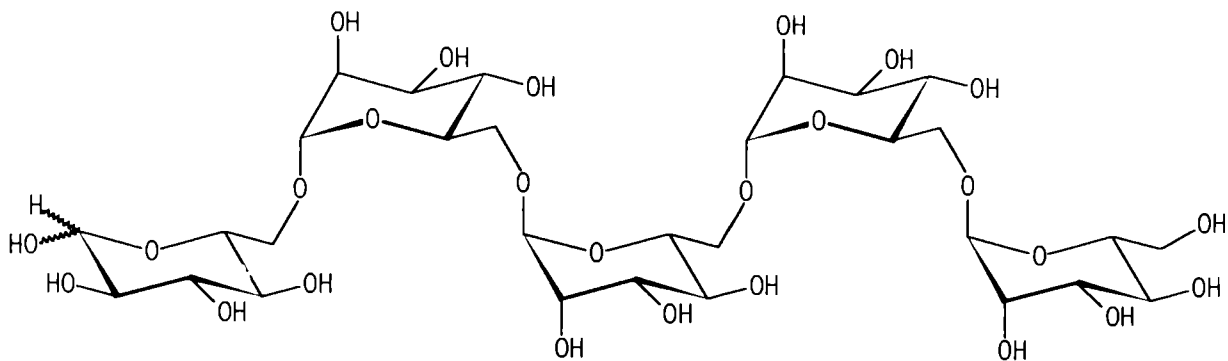
Schisto

### TETRAGLUCOZIL-GLUCOZĂ ȘI TETRAMANOZIL-GLUCOZĂ

Tetraglucozil-glucoza și tetramanozil-glucoza sunt două fragmente tetrazaharidice izomere care intră în constituția unor glicosfingolipide; ele au următoarea structură:



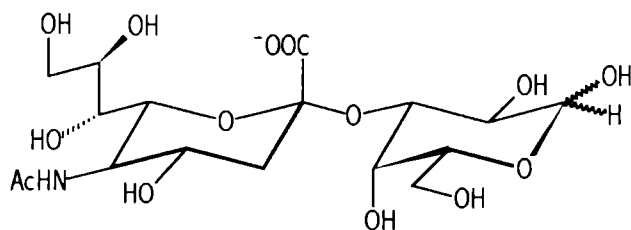
Tetraglucozil -glucoză



Tetramanozil -glucoză

#### 2.7.2.2. OLIGOGLUCIDE PROVENITE DIN GANGLIOZIDE OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GM4 (SIALOSIL-GALACTOZĂ)

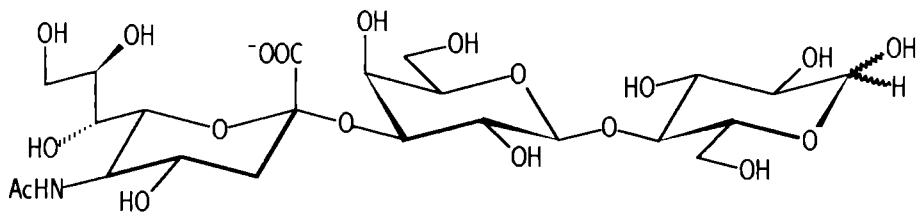
Oligoglucidul ganglioizidului GM4 este Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal:



Sialosil-galactoză

#### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GM3 (SIALOSIL-LACTOZĂ)

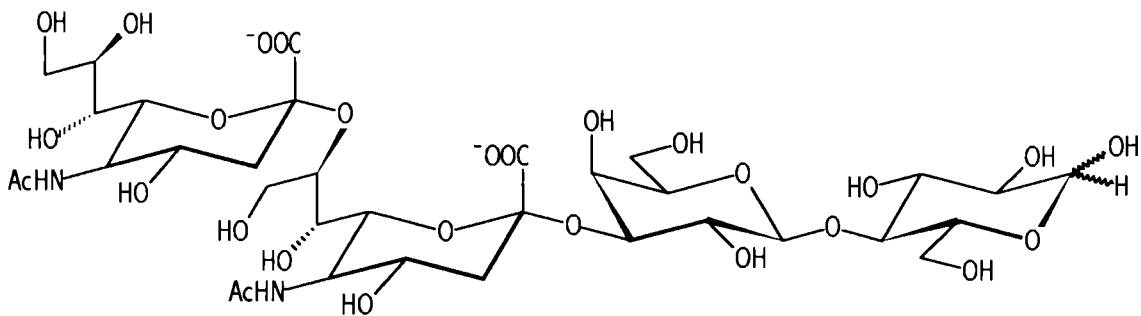
Oligoglucidul ganglioizidului GM3 este Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4Glc:



Sialosillactoză (oligoglucidul ganglioizidului GM3)

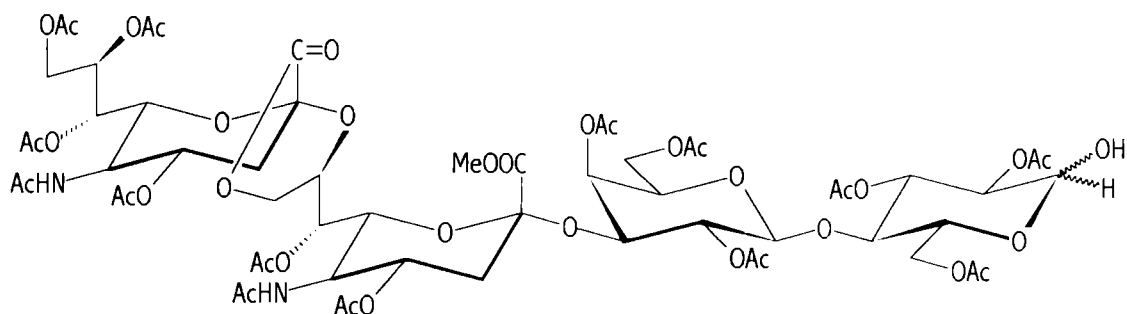
#### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GD3 (DISIALOSIL-LACTOZĂ)

Oligoglucidul ganglioizidului GD3 (disialosil lactoza) este Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4Glc:



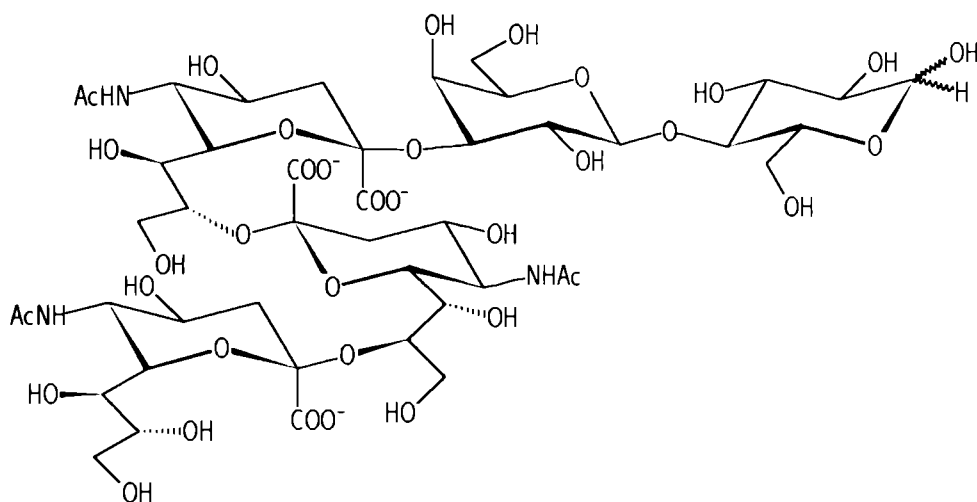
Disialosillactoză (oligoglucidul ganglioizidului GD3)

Sinteza chimică a ganglioizidului GD3 a decurs prin intermediul unei lactone acetilate și esterificate cu metanol (H. Ishida și colab., 1993):



### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GT3 (TRISIALOSIL-LACTOZĂ)

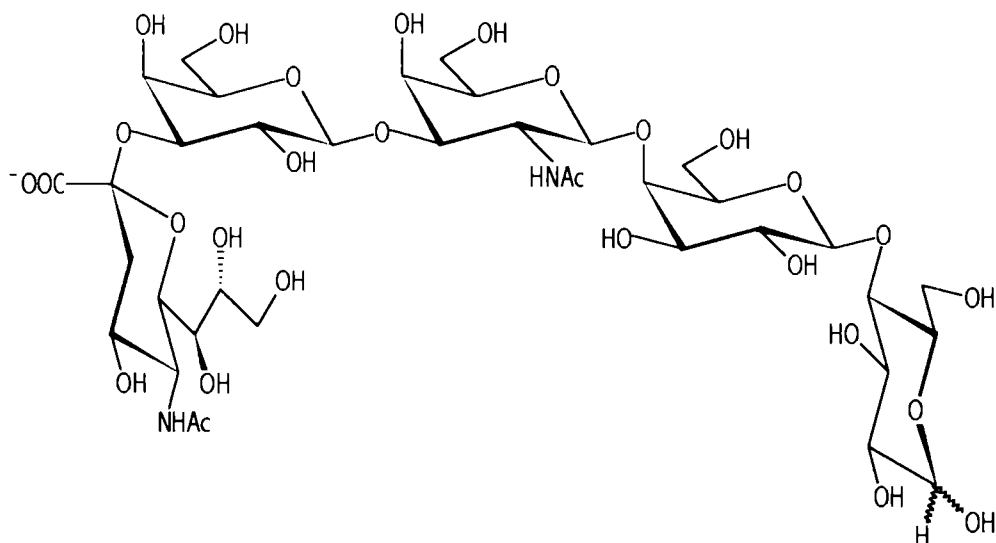
Oligoglucidul ganglioizidului GT3 (trisialosil lactoză) este Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4Glc:



### Trisialosillactoză (oligoglucidul ganglioizidului GT3)

### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GM1b

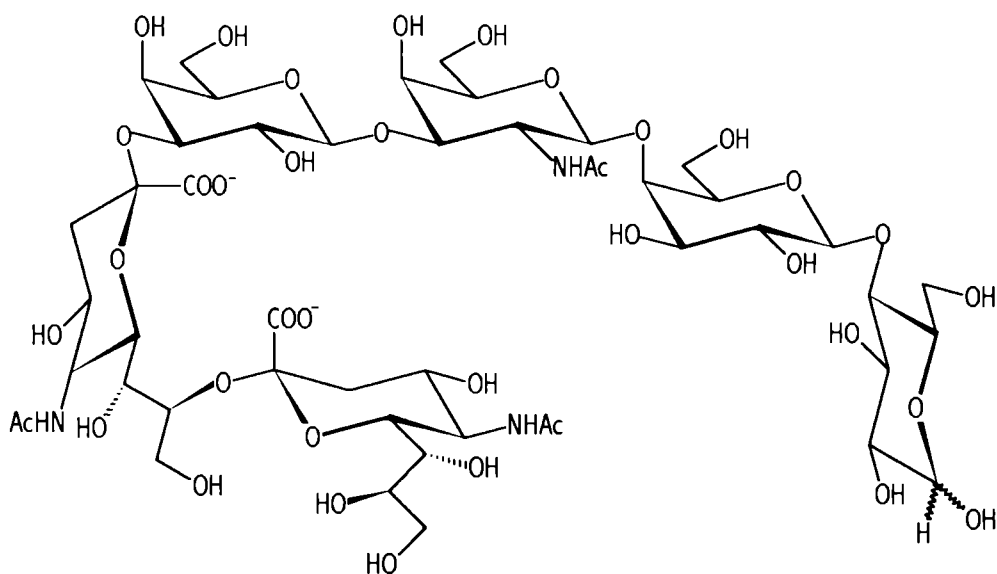
Oligoglucidul ganglioizidului GM1b este izomer cu oligoglucidul ganglioizidului GM1a; structura sa este următoarea: Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc:



Oligoglucidul ganglioizidului GM1b

#### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GD1c

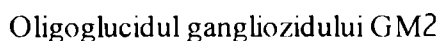
Oligoglucidul ganglioizidului GD1c are următoarea structură: Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc:



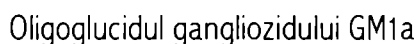
Oligoglucidul ganglioizidului GD1c

#### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GM2

Oligoglucidul ganglioizidului GM2 are următoarea structură: GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc:

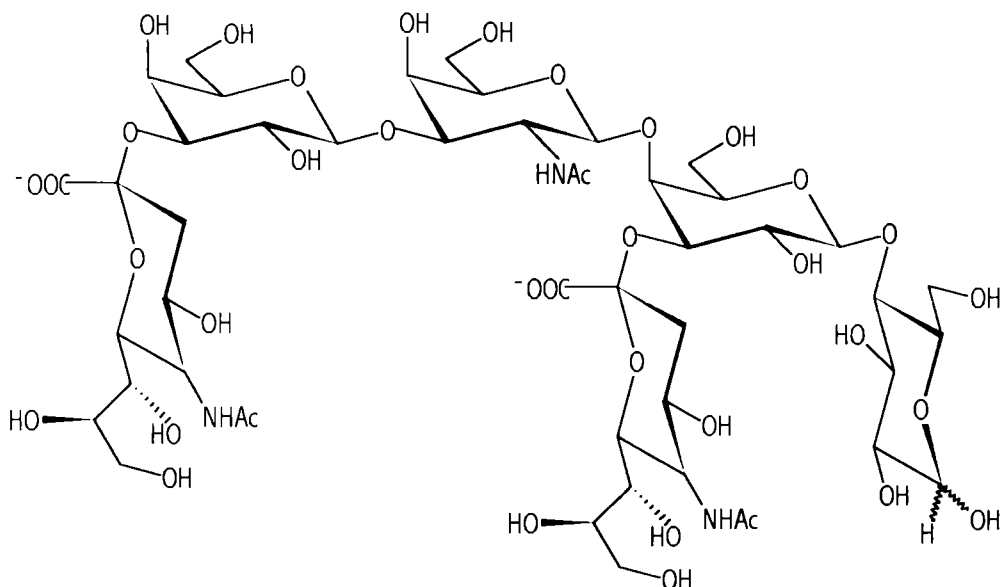


Oligoglucidul ganglioizidului GM1a este izomer cu oligoglucidul ganglioizidului GM1b (v. acolo); structura oligoglucidului GM1a este următoarea: Galβ1-3GalNAcβ1-4(Neu5Acα2-3)Galβ1-4Glc; ganglioizidul a fost marcat cu tritii în fragmentul oligoglucidic prin următoarea secvență de reacții (v. mai sus marcarea ganglioizidului GM2): (1) galactoză integrată în structura ganglioizidului GM2 a fost oxidată cu galactooxidază la atomul de C-6 obținându-se o grupare carbonil; (2) reducerea grupării carbonil cu borohidruă de sodiu tritiată a avut ca rezultat introducerea a doi atomi de tritii per moleculă de GM1a. Structura oligoglucidului ganglioizidului GM1a este următoarea:



### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GD1a

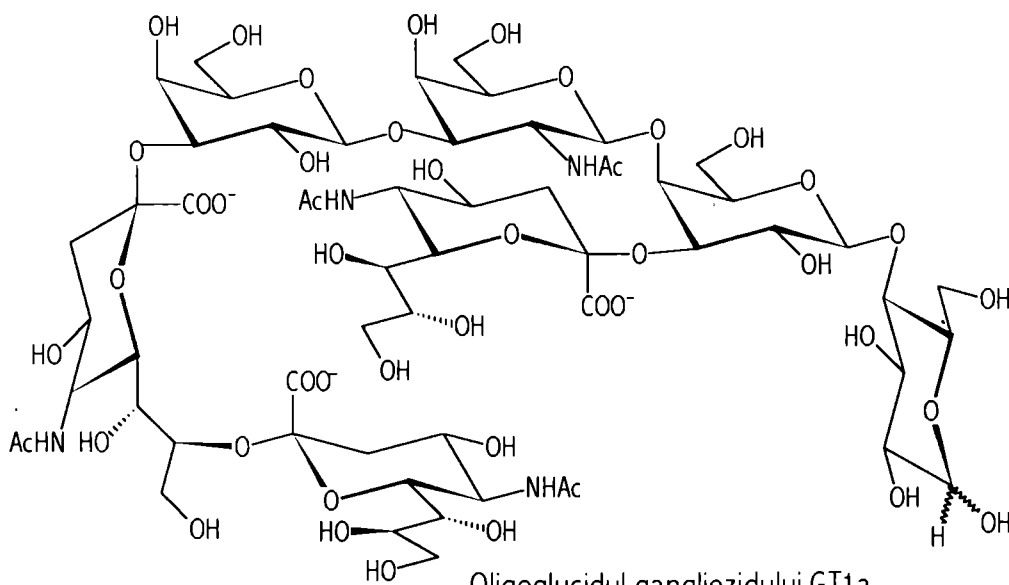
Oligoglucidul gangliozidului GD1a este izomer cu oligoglucidele corespunzătoare gangliozidelor GD1c și GD1b (v. acolo). Structura oligoglucidului GD1a este următoarea: Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc. După cum se observă, cele două resturi de acid sialic sunt legate pe molecule diferite de galactoză, ceea ce face ca ambele să fie accesibile la oxidarea cu acid periodic; trebuie precizat că acest model de oxidare a constituit prima cale de recunoaștere a unui gangliozid ce conține resturi de acid sialic nelegate între ele. Structura sa este următoarea:



Oligoglucidul gangliozidului GD1a

### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GT1a

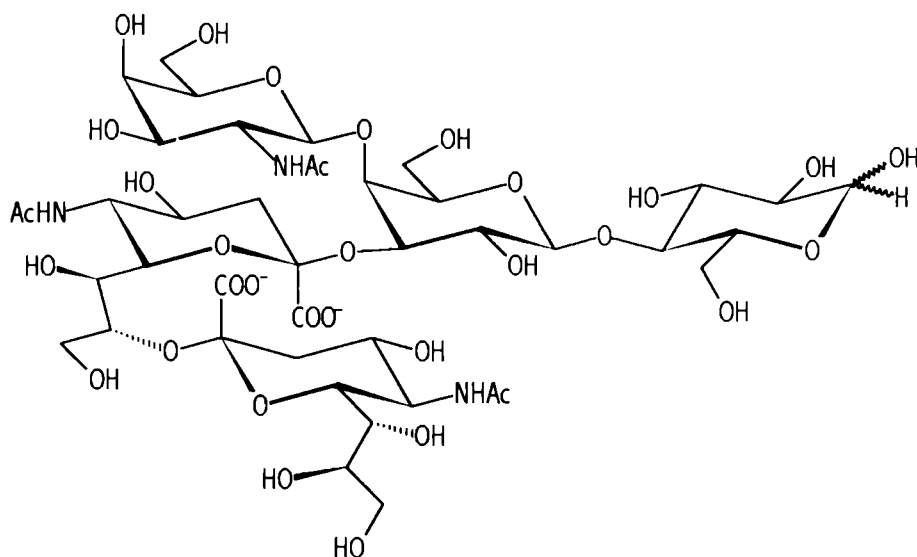
Oligoglucidul gangliozidului GT1a are următoarea structură: Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc:



Oligoglucidul gangliozidului GT1a

## OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GD2

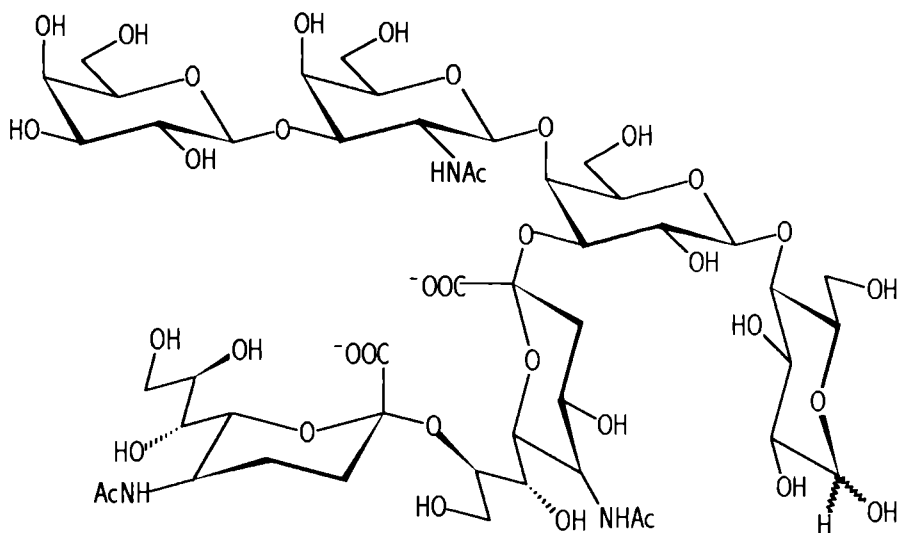
Oligoglucidul ganglioizidului GD2 este GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc și are următoarea structură:



Oligoglucidul ganglioizidului GD2

## OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GD1b

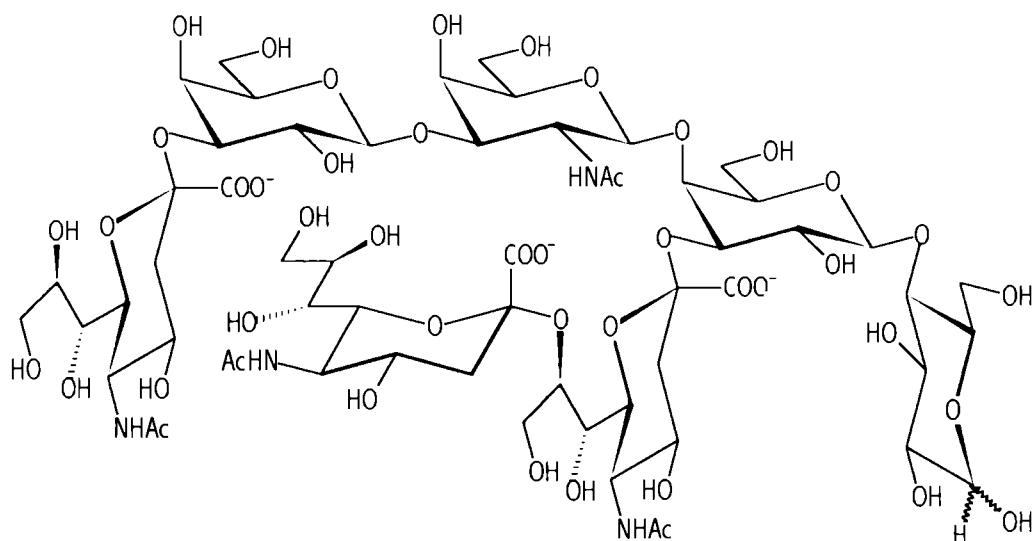
Oligoglucidul ganglioizidului GD1b este Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc și are structura următoare:



Oligoglucidul ganglioizidului GD1b

## OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GT1b

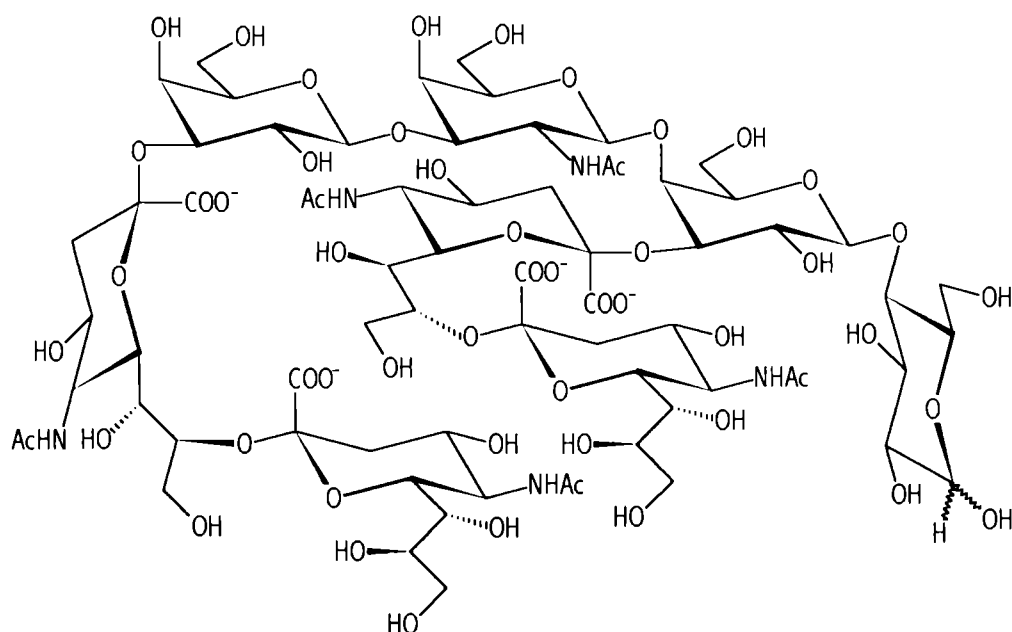
Oligoglucidul ganglioizidului GT1b este Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc. Acest oligoglucid este izomer cu oligoglucidele ganglioizidelor GT1a și GT1c. Structura sa este următoarea:



Oligoglucidul ganglioizidului GT1b

### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GQ1b

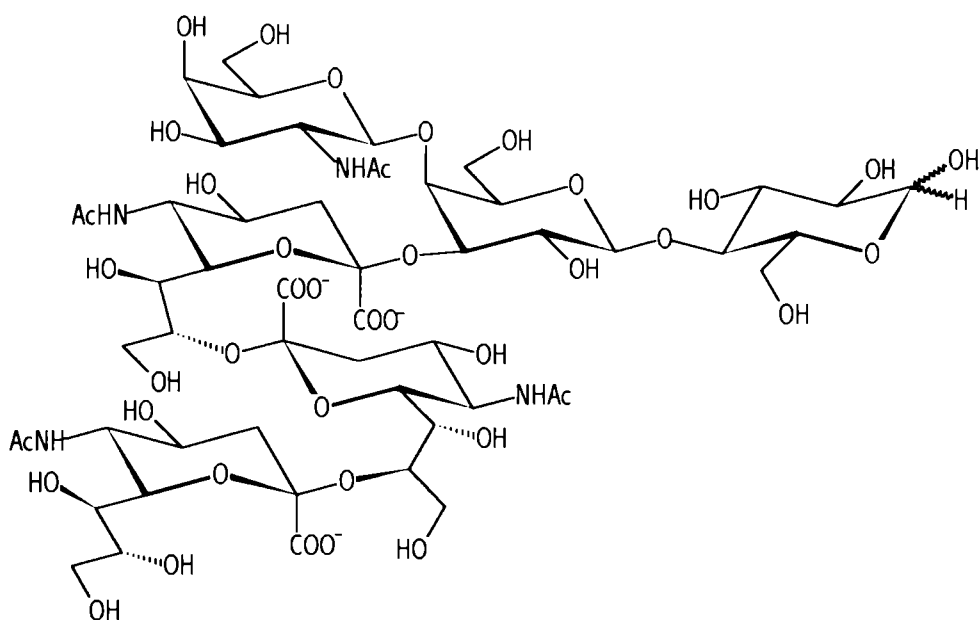
Oligoglucidul ganglioizidului GQ1b este Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc și are următoarea structură:



Oligoglucidul ganglioizidului GQ1b

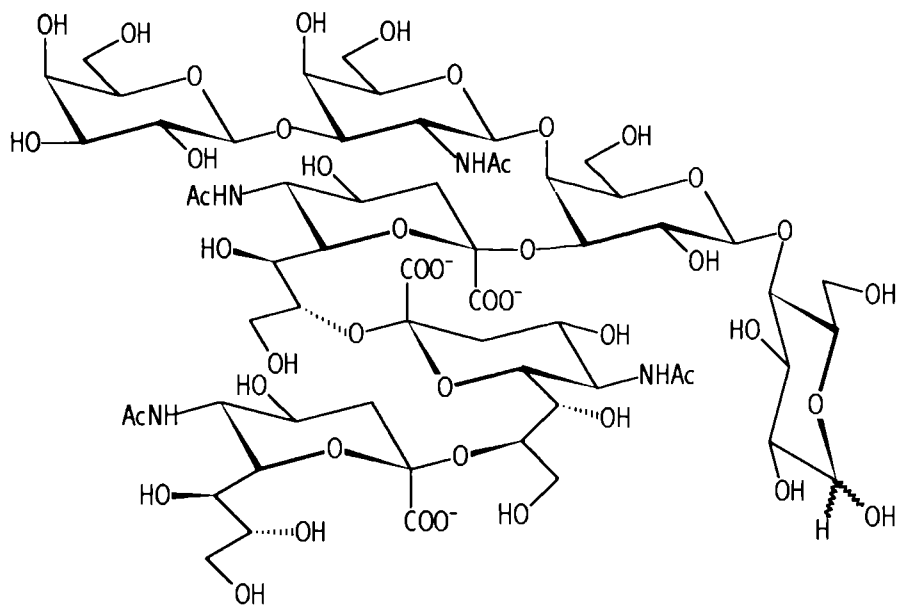
### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GT2

Oligoglucidul ganglioizidului GT2 este GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc; structura sa este următoarea:



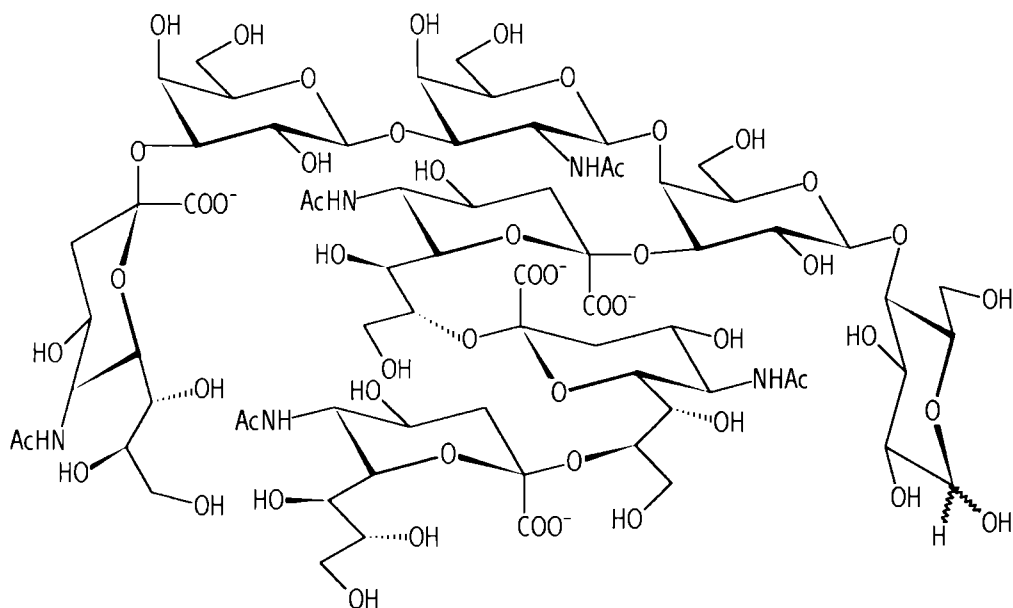
#### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GT<sub>1c</sub>

Oligoglucidul gangliozidului GT<sub>1c</sub> este Galβ1-3GalNAcβ1-4(Neu5Acα2-8Neu5Acα2-8Neu5Acα2-3)Galβ1-4Glc și are următoarea structură:



#### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GQ<sub>1c</sub>

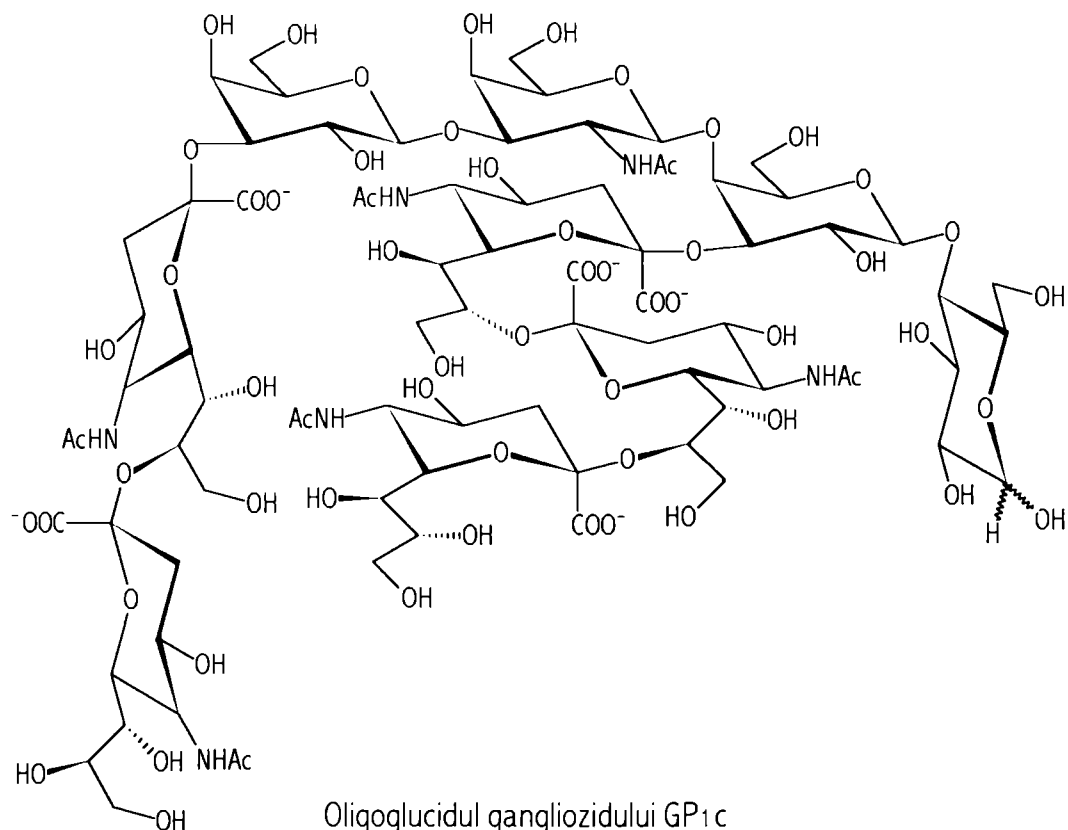
Oligoglucidul gangliozidului GQ<sub>1c</sub> este Neu5Acα2-3Galβ1-3GalNAcβ1-4(Neu5Acα2-8Neu5Acα2-8Neu5Acα2-3)Galβ1-4Glc și are următoarea structură:



Oligoglucidul ganglioizidului GQ1c

#### OLIGOGLUCIDUL GANGLIOZIDULUI GP1c

Oligoglucidul ganglioizidului GP1c este Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc și are următoarea structură:

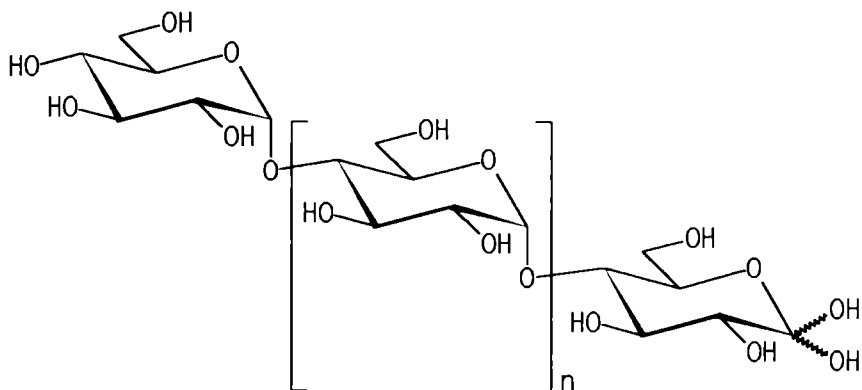


Oligoglucidul ganglioizidului GP1c

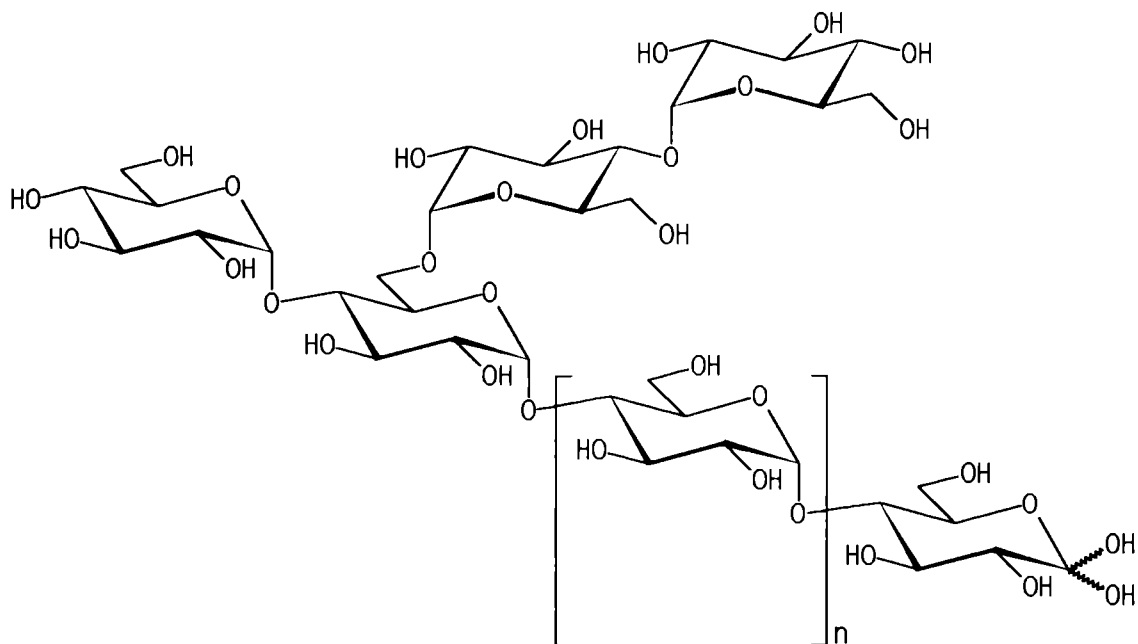
## 2.7.3. POLIGLUCIDE PROPRIU-ZISE: AMIDON, GLICOGEN, CELULOZĂ, ACID POLISIALIC, GLICOZAMINOGLICANI

### 2.7.3.1. AMIDONUL

Amidonul are două componente: amiloza și amilopectina; amiloza este un polimer al glucozei formată exclusiv din molecule de glucoză legate  $\alpha 1-4$ ; amilopectina conține, alături de legăturile  $\alpha 1-4$ , și legături  $\alpha 1-6$ :



Fragment de amiloză



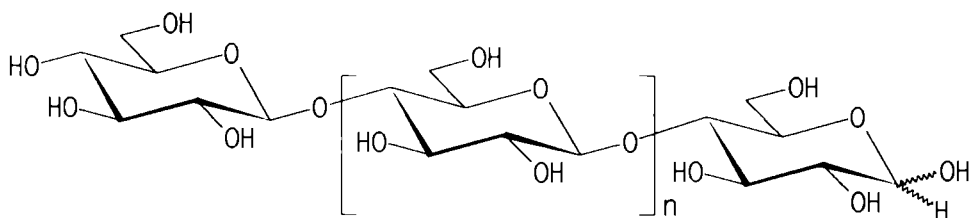
Fragment de amilopectină

Se poate observa că în molecula amilopectinei,  $\alpha$ -D-glucopiranoza este legată în trei feluri: glucoza de la capătul reducător (legată, prin intermediul atomului C-4, la C-1 a moleculei precedente), glucoza angajată concomitent în două legături : prin intermediul grupării hidroxil glicozidice și prin C-4 (resturi relativ numeroase), glucoza terminală sau glucoza de la capătul nereducător (legată exclusiv glicozidic); în molecula amilopectinei se regăsesc cele trei moduri de legare ale glucozei la care se adaugă și al patrulea: resturi de monozaharid la care sunt angajați în legături trei grupări hidroxil: gruparea glicozidică, C-4 și C-6.

*Glicogenul* este extrem de asemănător cu amilopectina.

### 2.7.3.2.CELULOZA

Celuloza este tot un polimer al glucozei dar legăturile chimice care se repetă de multe ori sunt legăturile  $\beta$ 1-4:

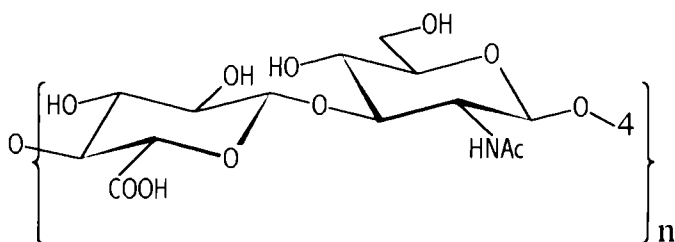


Fragment de celuloză

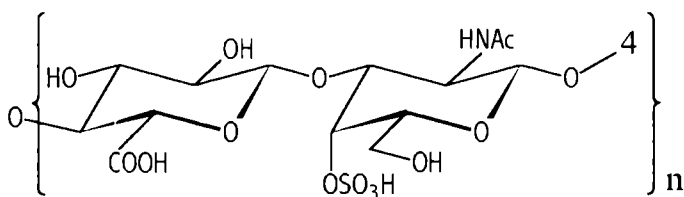
Grupările funcționale prezente în polimeri sunt numeroasele grupări hidroxil libere, unele dintre ele fiind folosite pentru a forma legături glicozidice suplimentare generând lanțuri ramificate. Grupările hidroxil permit de asemenea modificări structurale ale inelului zaharidic de bază înaintea polimerizării. Astfel, polizaharidele conțin:  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , sulfat,  $-\text{NHCOR}$ , și alte grupări funcționale în afara grupărilor hidroxil (v. mai jos).

### 2.7.3.3.GLICOZAMINOGLICANI

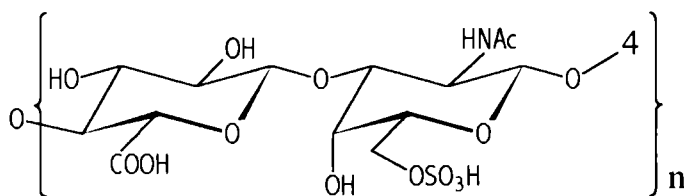
Câteva polizaharide din proteoglicani (glicozaminoglicani) sunt următoarele:



Acid hialuronic  
(4 este C-4 al acidului uronic)



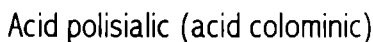
Condroitin 4-sulfat

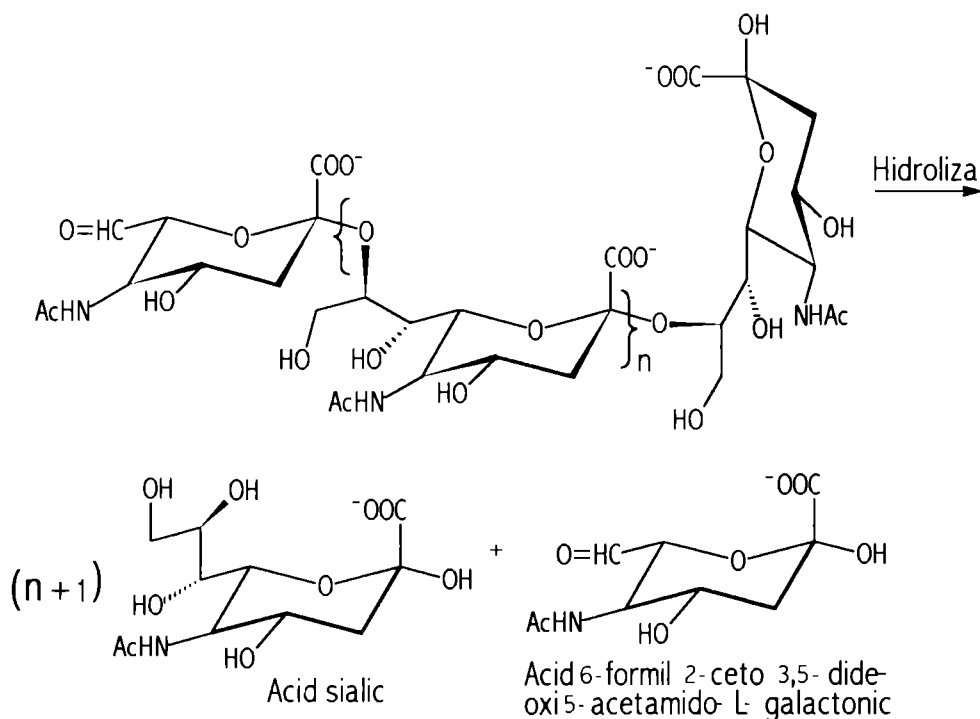


Condroitin 6-sulfat



Polimerii acidului sialic se numesc acid polisialic (polySia) iar cel mai comun dintre aceștia este un polimer liniar al acidului sialic linkat  $\alpha 2-8$ , exprimat pe suprafața celulară a glicoconjugatelor la o mare varietate de specii animale, de la bacteriile neurotropice și până la om. O serie de lucrări demonstrează că lanțurile polySia linkate  $\alpha 2-8$  sunt implicate în reglarea multor fenomene celulare importante: interacții intercelulare, adeziunea celulară, recunoașterea reciprocă a celulelor. Mai mult sau mai puțin întâmplător, legătura  $\alpha 2-8$  din polySia s-a descoperit datorită oxidării cu acid periodic: s-a observat că o proporție extrem de scăzută (invers proporțională cu gradul de polimerizare, v. mai jos) de acid sialic suferă reacția de scurtare a catenei prin oxidare (este vorba despre fragmentele de acid sialic de la capătul nereducător). Acest rezultat se explică numai prin existența legăturii de tip  $\alpha 2-8$  (pentru inelul piranozic) pentru că în cazul legăturii  $\alpha 2-9$  sau  $\alpha 2-7$  toate resturile de acid sialic ar fi oxidate în catena laterală:





### PROBLEME:

- 2.1. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a celor trei acizi tartrici: acid (+)-tartric, acid (-)-tartric și acidul mezotartric.
- 2.2. Scrieți reacția de oxidare cu periodat a celor două aldotrioze și a cetotriozei izomere.
- 2.3. Scrieți reacția de oxidare cu periodat a D-eritulozei și L-eritulozei.
- 2.4. Scrieți reacția de oxidare cu periodat a aldoteozelor (două eritroze și două treoze).
- 2.5. Scrieți reacția Malaprade a celor opt aldopentozes cu catenă liniară.
- 2.6. Scrieți reacția de oxidare cu periodat a celor opt aldohexozes din seria D.
- 2.7. Scrieți reacția de oxidare cu periodat a D-fructozei și D-psicozei.
- 2.8. Scrieți reacția de oxidare cu periodat a deoxiglucidelor: 2-deoxi-D-riboză, fucoză, chinovoză, ramnoză.
- 2.9. Scrieți reacția Malaprade pentru ribitol și D-arabitol.
- 2.10. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a următorilor hexitoli: D-sorbitol, D-manitol, L-iditol, galactitol.
- 2.11. Ce fel de trioze se obțin prin următoarele reacții asupra D-idozei: reducere la D-iditol, prepararea derivatului 1,2-5,6-diizopropiliden (prin reacție cu acetona), oxidare cu periodat, hidroliză acidă.
- 2.12. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a celor opt β-D-metilpiranozizi corespunzători aldohexozelor; comparați produsul de reacție cu al α-D-metilpiranozidului; pentru toți produșii de oxidare scrieți reacția de hidroliză.
- 2.13. Scrieți reacția Malaprade pentru următorii compuși: (a) 1,3-dimetil β-D-galactopiranozid; (b) 1,3-dimetil β-D-galactofuranozid.
- 2.14. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a inozitolului.
- 2.15. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a următoarelor glucide fosforilate: D-glucozo 6-

fosfat,  $\beta$ -D-glucopiranozid 1-fosfat, D-gliceraldehid 3-fosfat, D-fructozo-1-fosfat, fructozo 1,6-bisfosfat,  $\alpha$ -D-glucopiranozid 1-fosfat, 5-fosforibozil  $\alpha$ 1-pirofosfat.

2.16. Scrieți reacția Malaprade pentru acidul neuraminic, acidul N-acetilneuraminic, acidul N-glicololneuraminic, KDN.

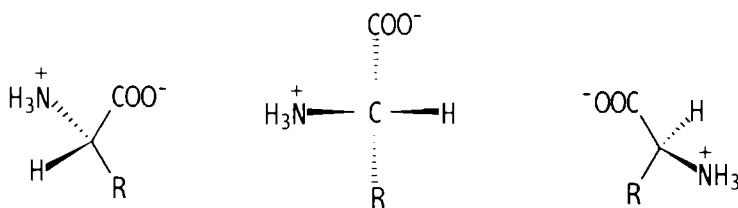
2.17. Indicați oxidarea cu acid periodic pentru următoarele fragmente oligoglucidice: gangliotriaozil, gangliotetraozil, neolactotetraozil, lactotetraozil, globotetraozil, izoglobotetraozil, mucotetraozil, artropentaozil, galabiozil, molupentaozil, tetraglucozil-glucoză, tetramanozil-glucoză.

2.18. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a fragmentelor oligoglucidice provenite din următoarele ganglioze: GM4, GM3, GD3, lactona ganglioizidului GD3, GT3, GM1b, GD1c, GM2, GM1a, GD1a, GT1a, GD2, GD1b, GT1b, GQ1b, GT2, GT1c, GQ1c, GP1c.

### 3.STEREOCHIMIA AMINOACIZILOR

#### 3.1.AMINOACIZII CODIFICAȚI DIRECT ÎN ADN

Aminoacizii codificați direct în ADN sunt cei 20 de aminoacizi pentru care există triplete în această macromoleculă. Aminoacizii sunt compuși organici conținând în molecula lor gruparea amino și gruparea carboxil; formula generală a aminoacizilor seriei L reprezintă următoarea structură:



Formula generala a aminoacizilor comuni din seria L

Apartenența celor douăzeci de aminoacizi la seria sterică L a fost determinată prin experimente de intertransformare de tipul celor prezentate mai jos (v. 3.6.CONFIGURAȚIILE STERICE ALE AMINOACIZILOR). Ei au în comun un atom central, atomul de carbon doi (C-2 sau C-α) la care se leagă o grupare acidă carboxilică, o grupare bazică amino, un atom de hidrogen și un radical specific desemnat R și numit catenă laterală; toate aceste legături chimice sunt covalente iar catena laterală definește în mod unic pe fiecare din cei 20 de aminoacizi comuni. După cum se observă din formula generală de mai sus, aminoacizii comuni se găsesc în formă ionică în soluție la pH 7: gruparea α-amino este protonată ca ion de amoniu iar gruparea acidă carboxil se găsește ca ion carboxilat. Aminoacizii sunt diferențiați pe baza structurilor catenelor laterale, desemnate prin R în formulele anterioare. Deoarece ele procminează în afara catenei polipeptidice, au un volum apreciabil precum și grupări funcționale, catenele laterale determină multe dintre proprietățile chimice și fizice ale proteinelor.

În Tabelul 2 sunt prezentate prescurtările chimice și prescurtările evoluționiste-informaționale ale aminoacizilor comuni.

Tabelul 2.Simbolizarea chimică și informațională a aminoacizilor comuni.

| Aminoacid    | Prescurtare chimică | Prescurtare informațională | Aminoacid     | Prescurtare chimică | Prescurtare chimică |
|--------------|---------------------|----------------------------|---------------|---------------------|---------------------|
| Glicină      | Gly                 | G                          | Tirozină      | Tyr                 | O                   |
| Alanină      | Ala                 | A                          | Asparagină    | Asn                 | N                   |
| Valină       | Val                 | V                          | Glutamină     | Gln                 | Q                   |
| Leucină      | Leu                 | L                          | Cisteină      | Cys                 | C                   |
| Izoleucină   | Ile                 | I                          | Acid aspartic | Asp                 | D                   |
| Fenilalanină | Phe                 | F                          | Acid glutamic | Glu                 | E                   |
| Triptofan    | Trp                 | W                          | Lizină        | Lys                 | K                   |
| Metionină    | Met                 | M                          | Arginină      | Arg                 | R                   |
| Serină       | Ser                 | S                          | Histidină     | His                 | H                   |
| Treonină     | Thr                 | T                          | Prolină       | Pro                 | P                   |

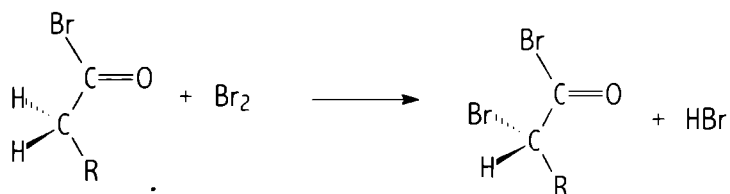
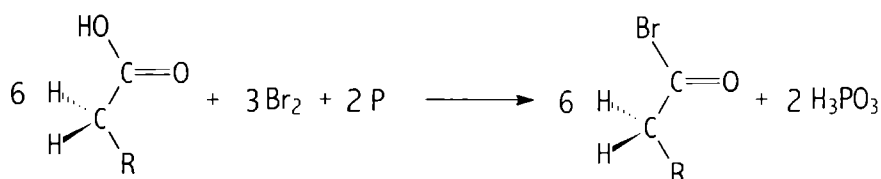
Următorii aminoacizi sunt nepolari: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Met, Pro; sunt polari următorii aminoacizi: Asp, Glu, His, Lys, Arg; ceilalți aminoacizi sunt polari dar neîncărcați electric: Trp, Ser, Thr, Tyr, Asn, Gln, Cys.

## 3.2.CONFIRMAREA STRUCTURII AMINOACIZILOR PRIN SINTEZĂ

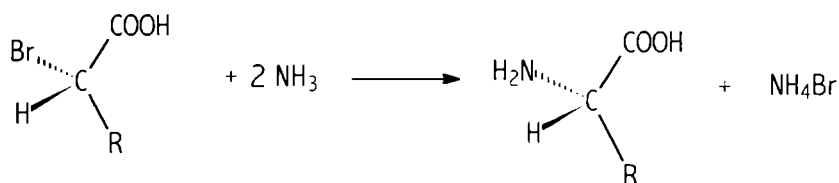
### 3.2.1.AMINAREA ACIZILOR $\alpha$ -HALOGENAȚI

Spre deosebire de clorurare, care duce la o diversitate de produși monoclorurați și policlorurați, bromurarea acizilor organici este mult mai selectivă astfel că rezultă numai  $\alpha$ -bromacidul; pentru aceasta se lucrează în prezență de brom și fosfor roșu (reacția Hell-Volhard-Zelinski) sau tribromură de fosfor. Bromura de acil formată suferă o reacție de halogenare în poziția  $\alpha$  mult mai ușor decât acidul parental.

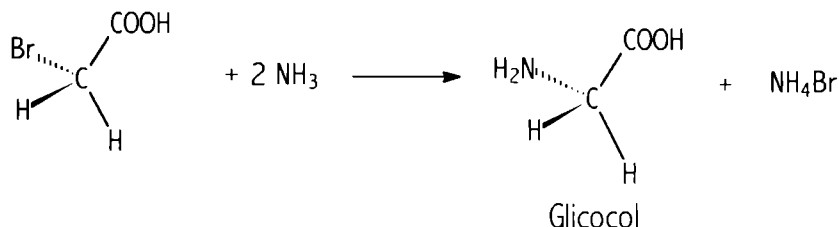
Au loc reacțiile:

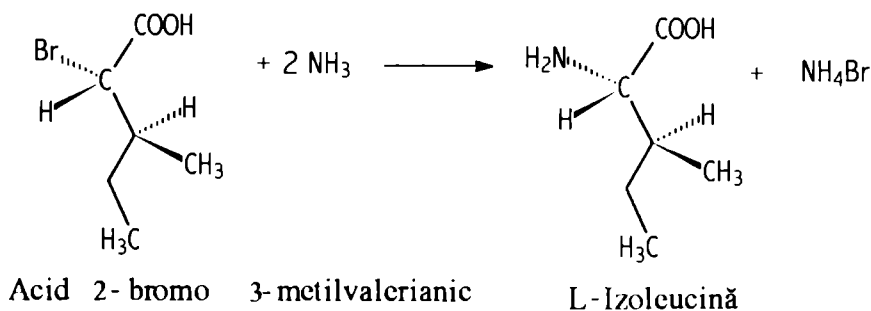
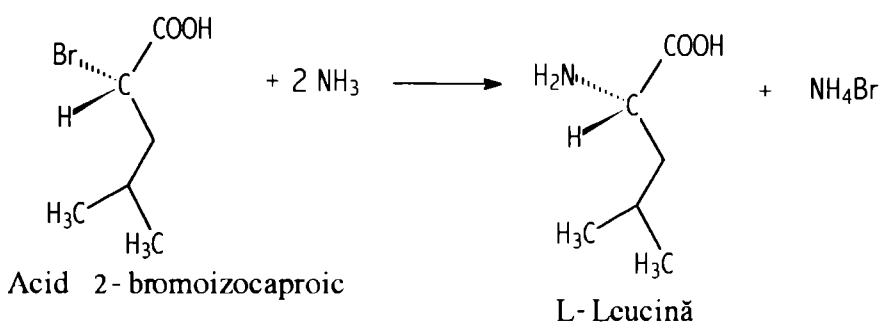
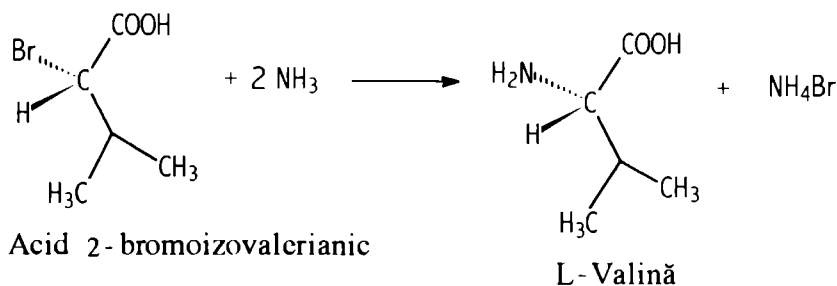
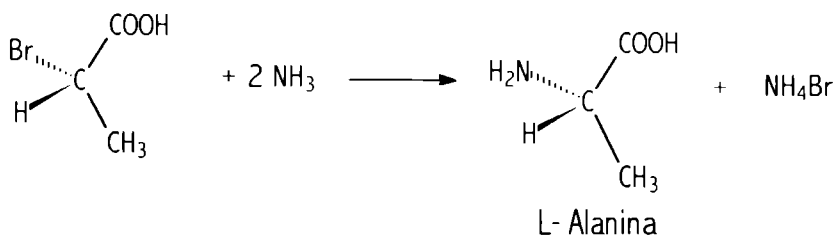


Se realizează apoi reacția de aminare cu amoniac în exces pentru a scădea la minimum formarea aminelor secundare și terțiare:

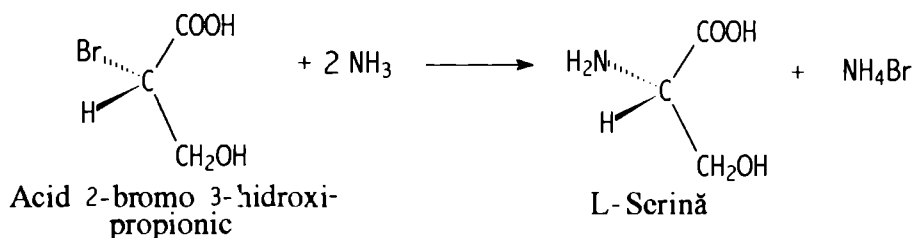


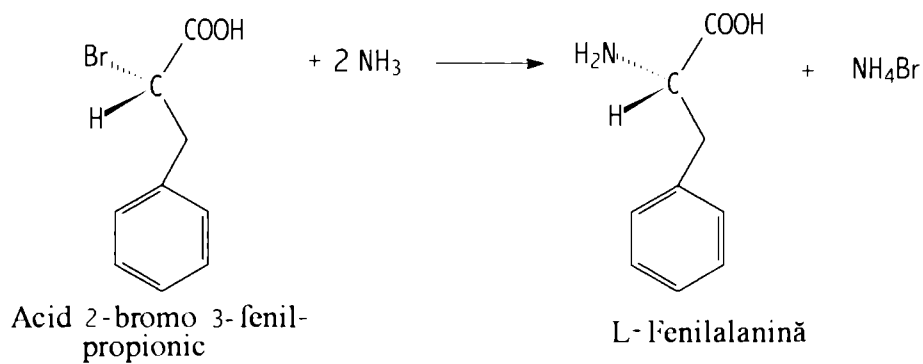
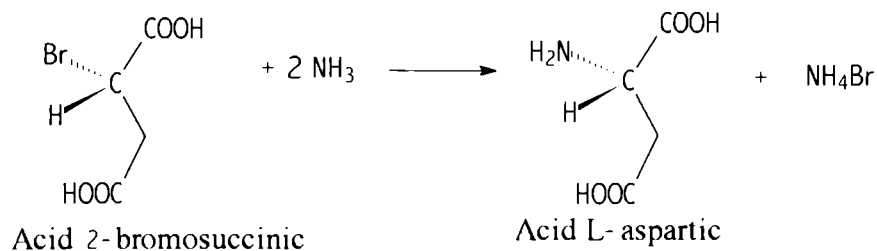
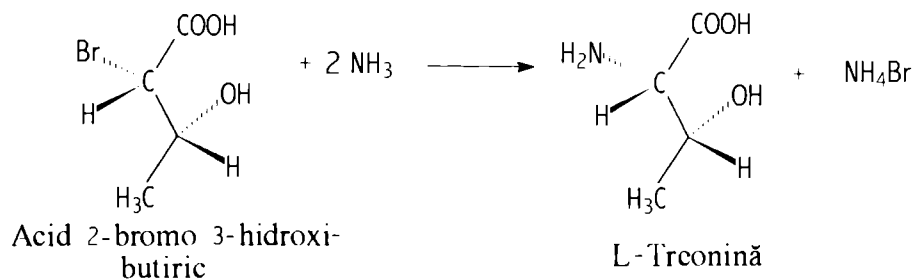
Metoda a fost aplicată în primul rând pentru prepararea aminoacizilor la care catena laterală R este o grupare alchil: Gly, Ala, Val, Leu, Ile:



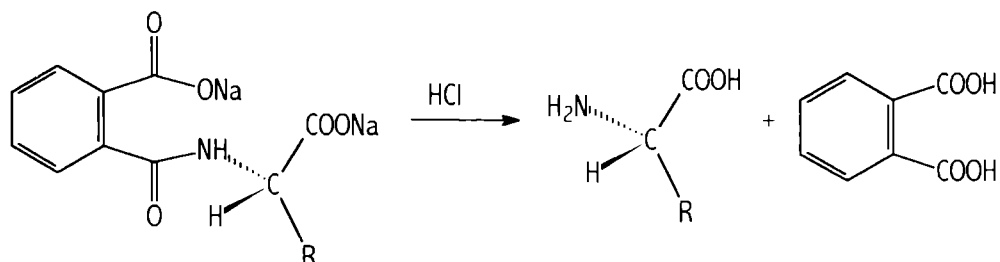
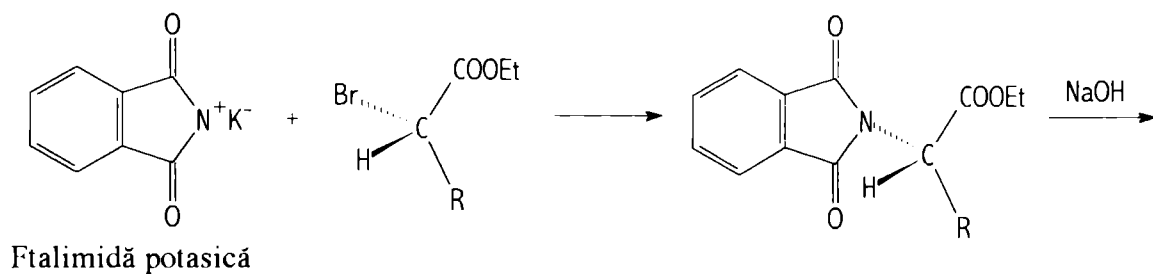


În măsura în care a fost disponibil  $\alpha$ -halogenoacidul corespunzător, au fost sintetizați de asemenea următorii aminoacizi: serina, treonina, acidul aspartic, fenilalanina:



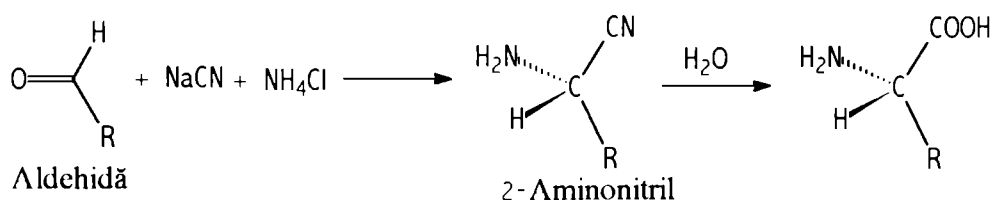


b. Randamente mai bune de aminoacizi se obțin prin sinteza Gabriel a ftalimidei; reacția constă în aminarea  $\alpha$ -halogenoacizilor cu ftalimida potasică:

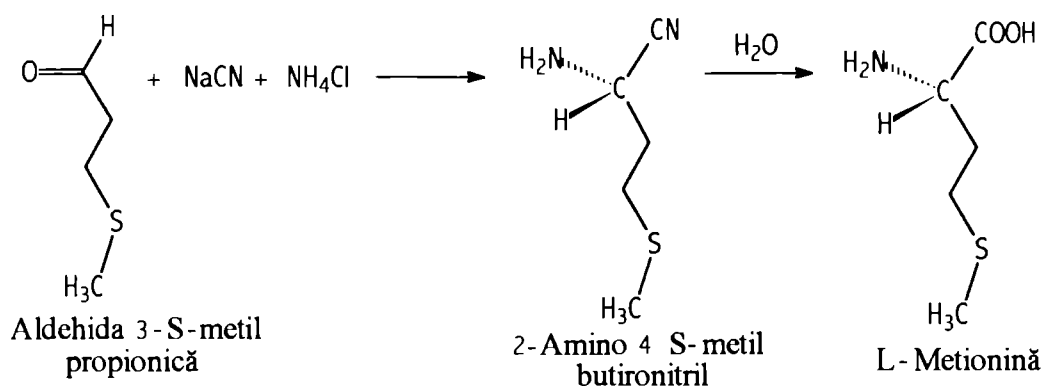
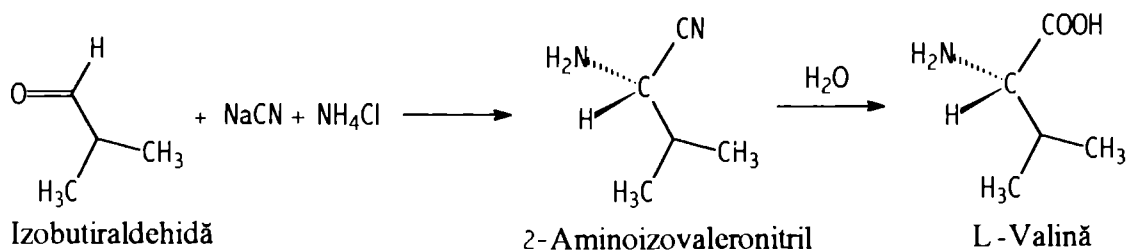
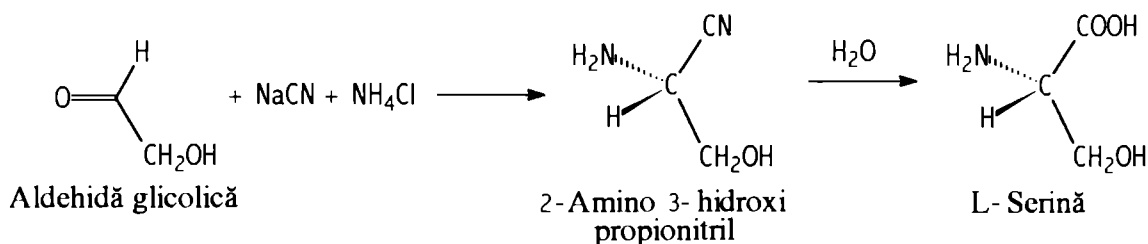
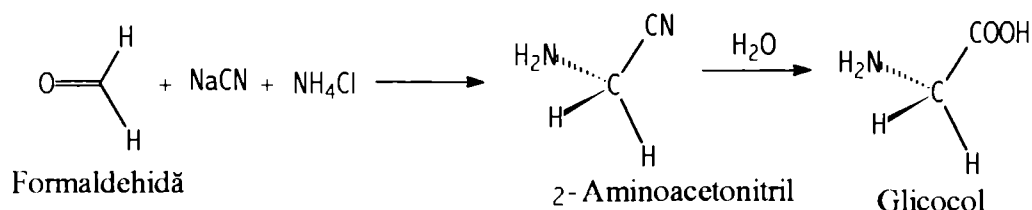


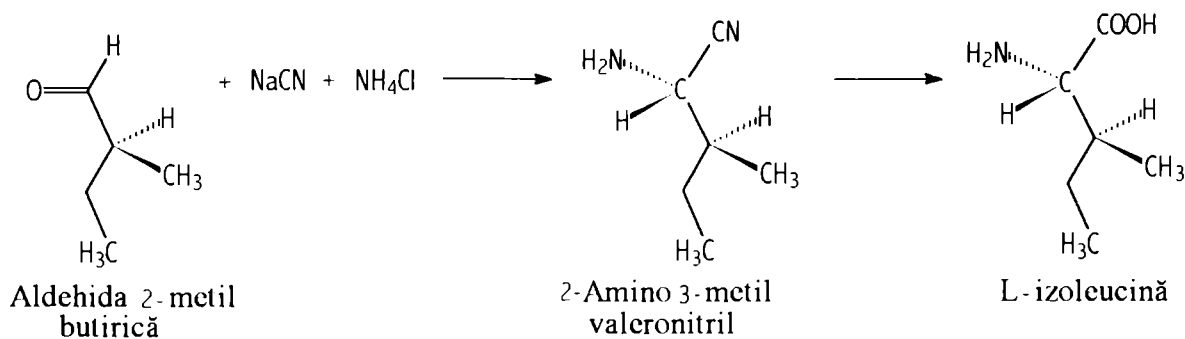
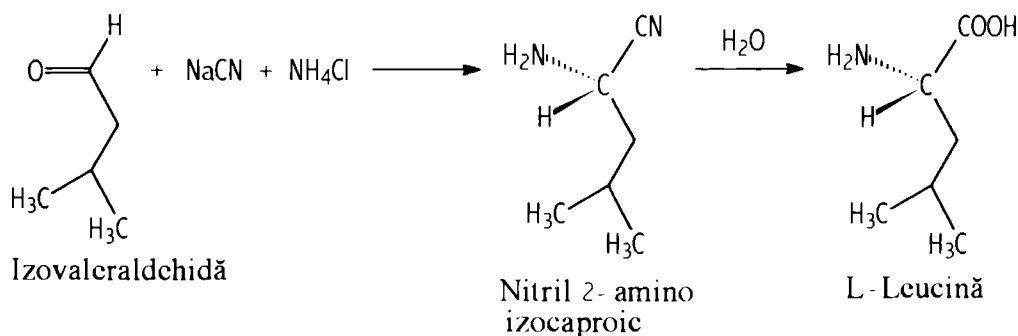
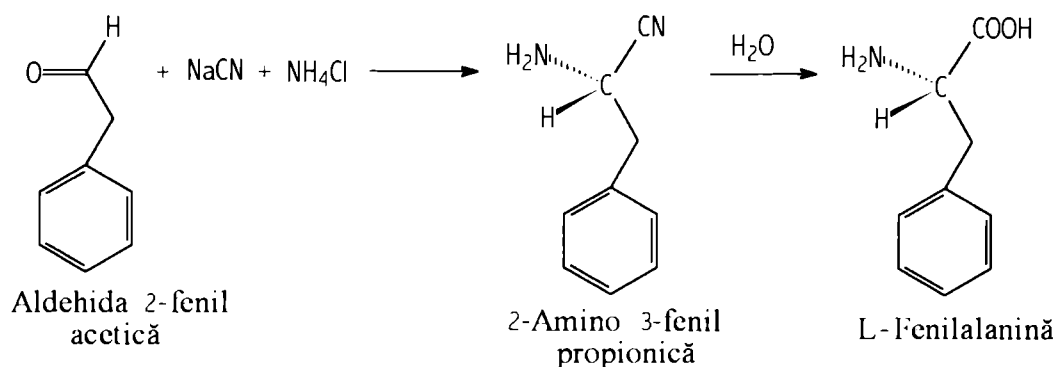
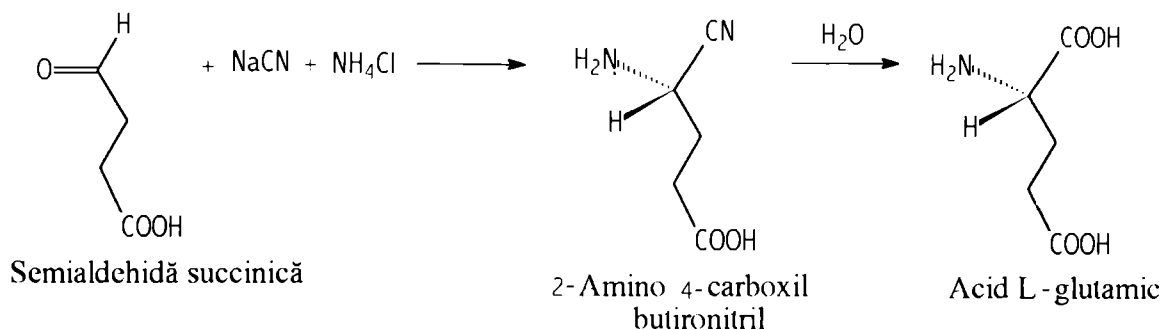
### 3.2.2.SINTEZA STRECKER

Aminonitrilul, obținut prin reacția dintre o aldehydă și un amestec echimolecular de clorură de amoniu și cianură de potasiu, duce prin hidroliză la aminoacizi:



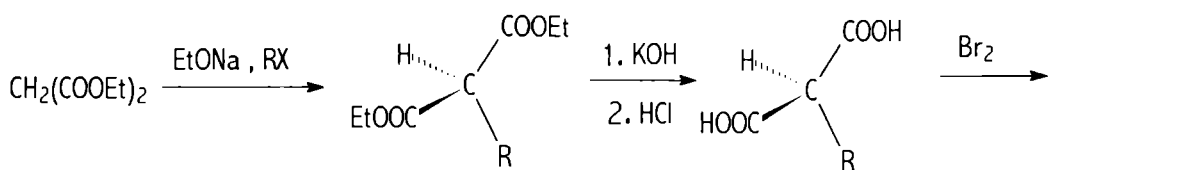
Prin această metodă au fost preparați: glicina, serina, valina, metionina, acidul glutamic, leucina, izoleucina și fenilalanina:

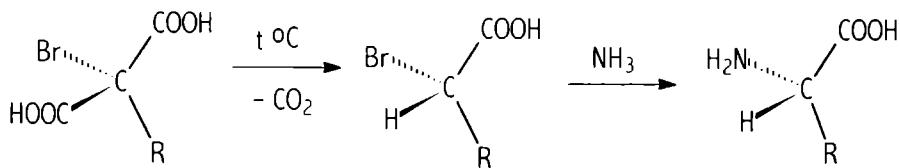




### 3.2.3.SINTEZE CU AJUTORUL ACIDULUI MALONIC.a.HALOGENOACIZI

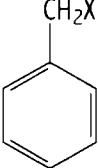
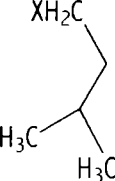
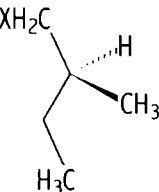
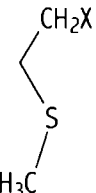
Metoda utilizează deasemenea ca intermediari  $\alpha$ -halogenoacizi dar aceștia sunt obținuți pe o altă cale:





Prin această metodă au fost preparați o serie de aminoacizi pornind de la derivați halogenați adecvați: Phe, Leu, Ile, Met (Tabelul 3).

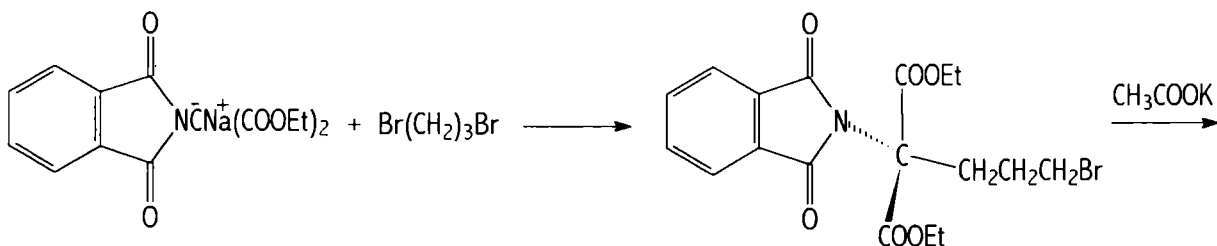
Tabelul 3. Derivați halogenați precursori ai aminoacizilor.

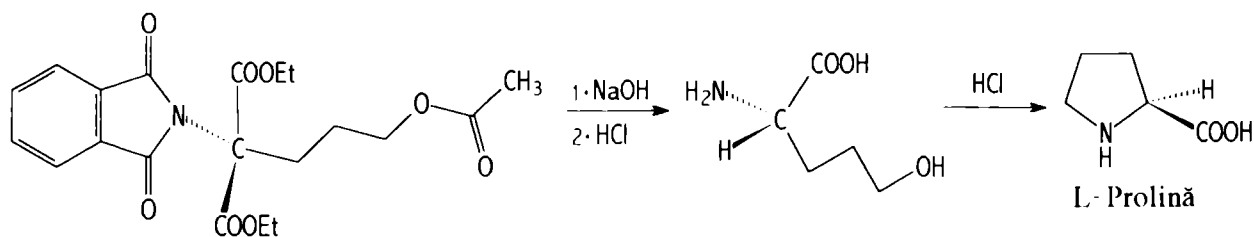
| RX                                                                                 | Aminoacid      |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|    | L-Fenilalanină |
|    | L-Leucină      |
|   | L-Izoleucină   |
|  | L-Metionină    |

Sinteza cu ester malonic a fost de asemenea combinată cu sinteza Gabriel a ftalimidelor pentru a obține o serie de aminoacizi; iată câteva exemple.

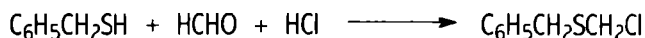
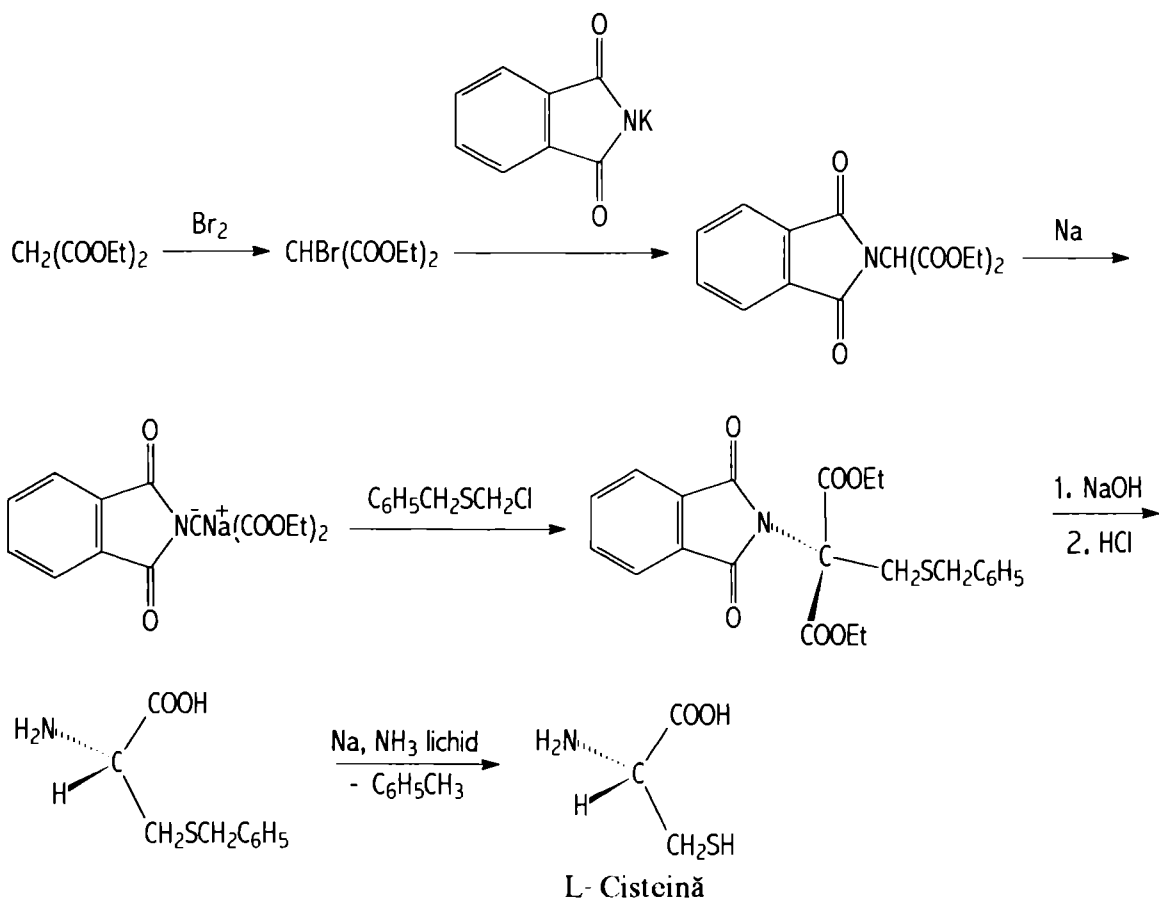
### 3.2.3.1. APLICAȚII

#### SINTEZA PROLINEI



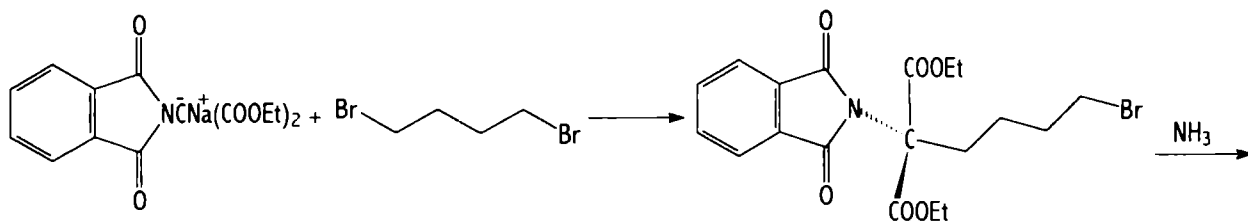


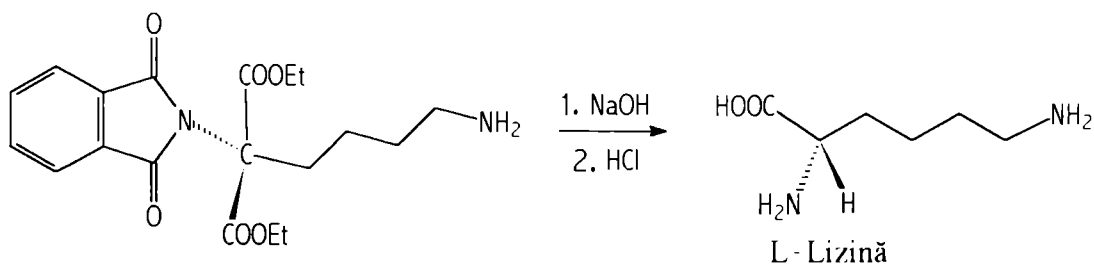
### SINTEZA CISTEINEI



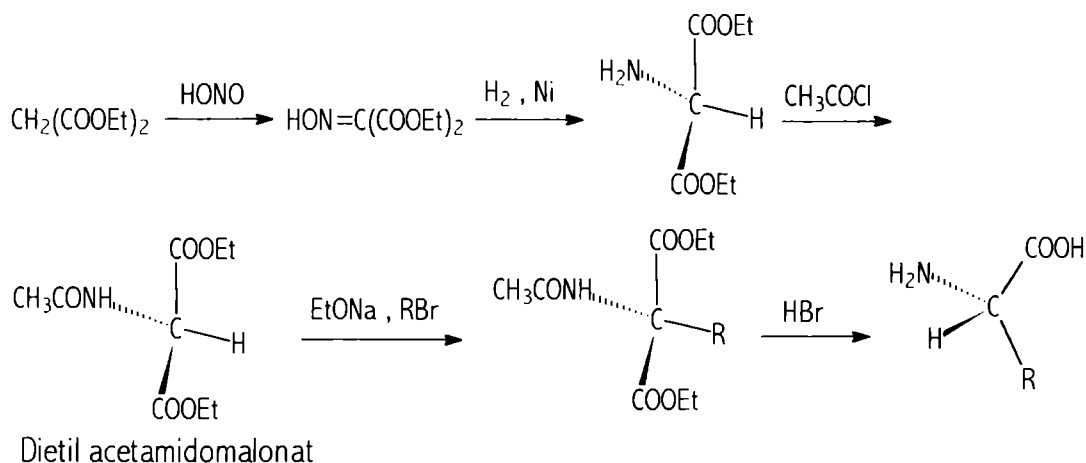
După cum se vede din ultima reacție, intermediarul clorometiltiobenzil se obține din alcool tiobenzilic și formaldehidă.

### SINTEZA LIZINEI



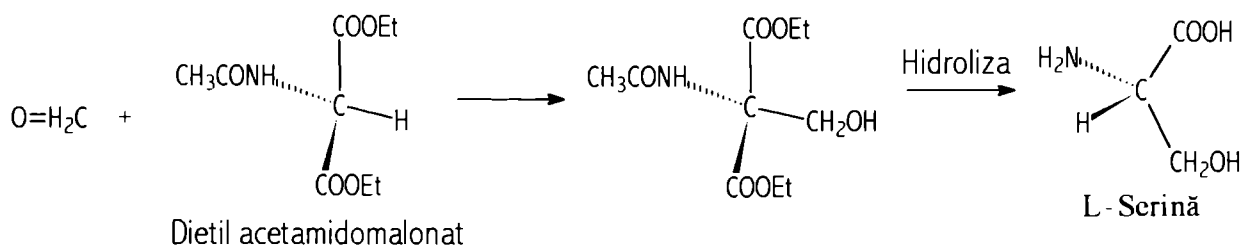


b. SINTETIZĂ CU DERIVAȚI ACILAMIDO AI ESTERULUI MALONIC: Ser, Glu, Orn, Met, Leu, Trp. Se utilizează de obicei etilacetamidomalonat:

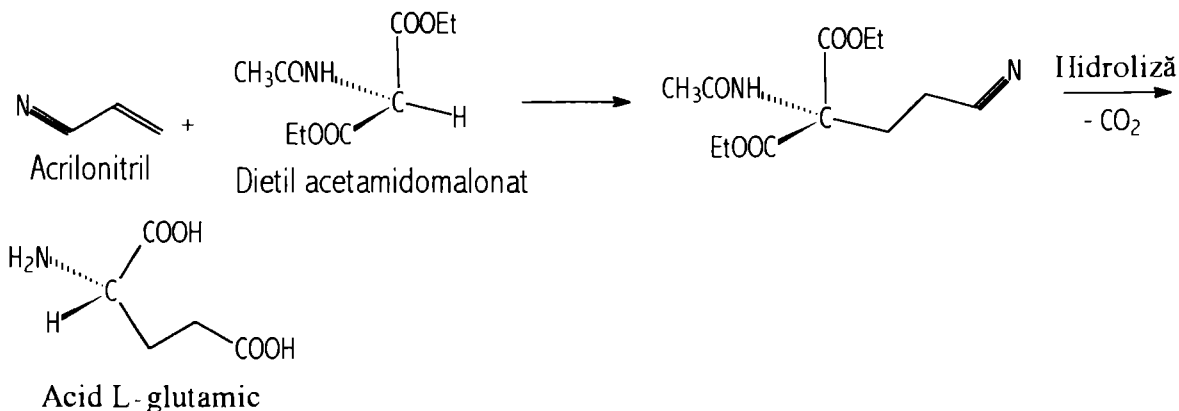


Prin această metodă au fost preparați: serina, leucina, valina, metionina, lizina, acidul glutamic și ornitina.

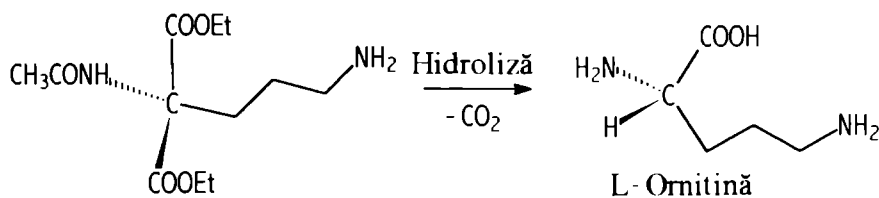
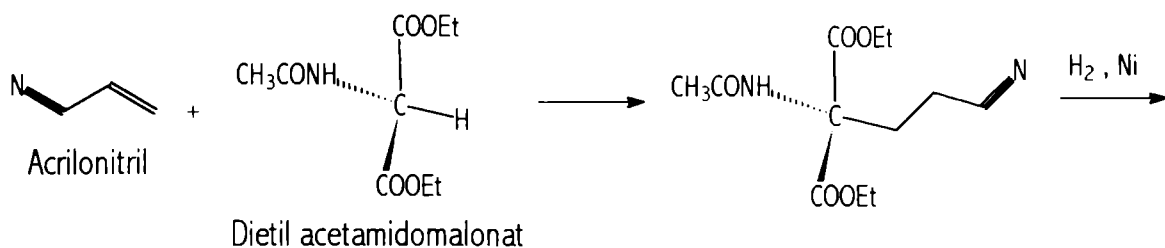
1. Sinteza serinei. Pentru obținerea serinei, formaldehida se condensează cu dietilacetamidomalonatul; ulterior prin hidroliză și decarboxilare rezultă aminoacidul:



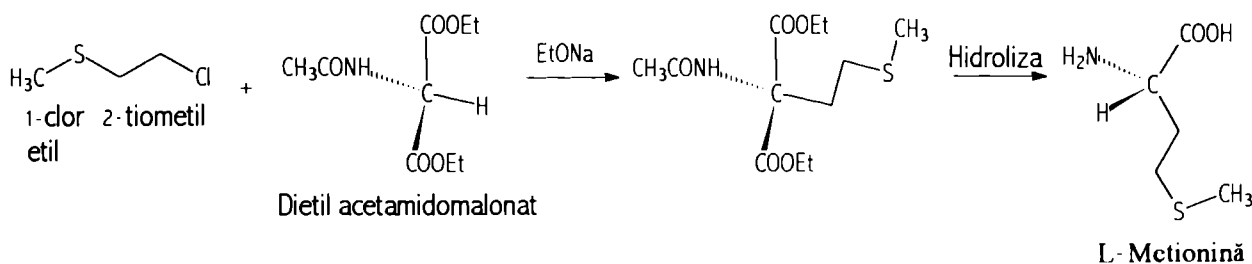
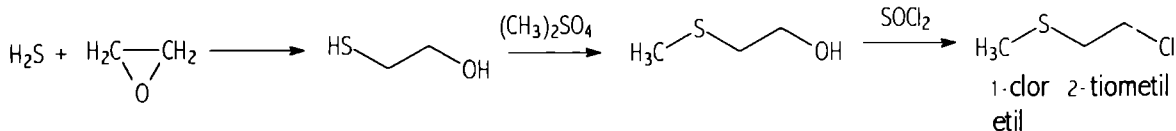
2. Sinteza acidului glutamic. Adiția acrilonitrilului la dietilacetamidomalonat duce la un intermediar care prin hidroliză și decarboxilare dă acid glutamic:



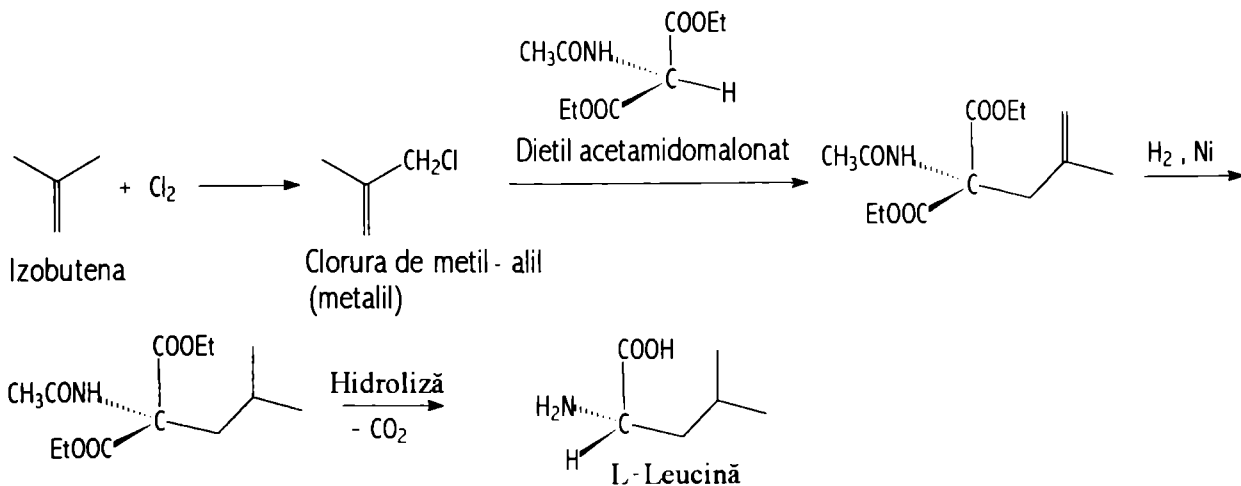
3. Sinteza ornitinei. Adiția acrilonitrilului la dietilacetamidomalonat duce la un intermediar care prin hidrogenare, hidroliză și decarboxilare produce ornitină:



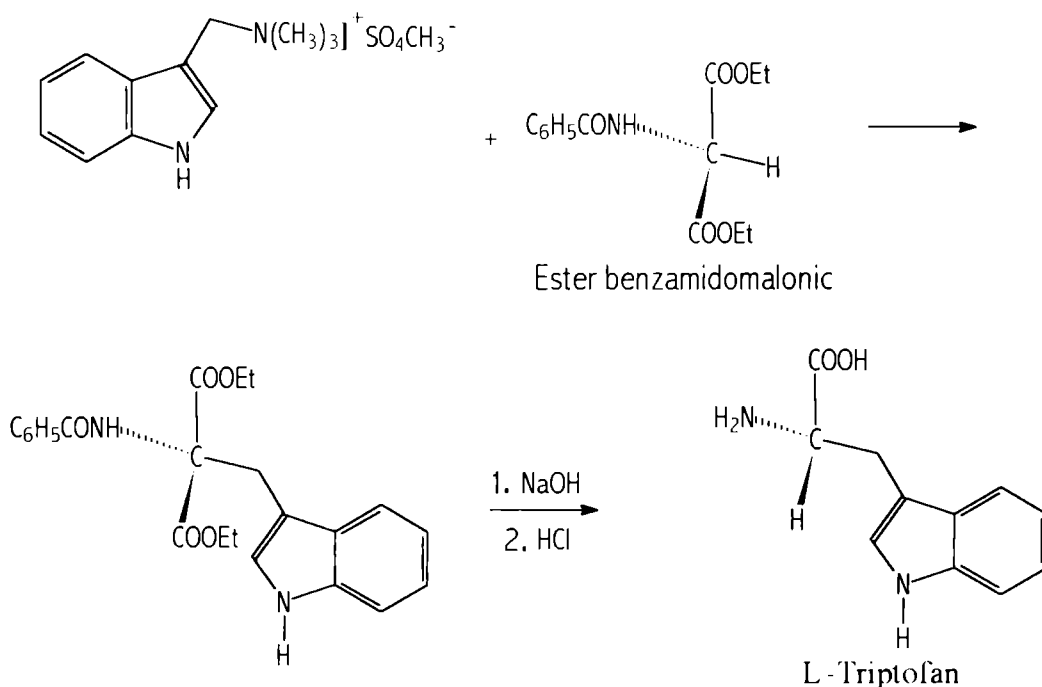
4. Sinteza metioninei utilizează ca precursor un derivat tiohalogenat:



5. Sinteza leucinei pornește de la clorură de metalil:

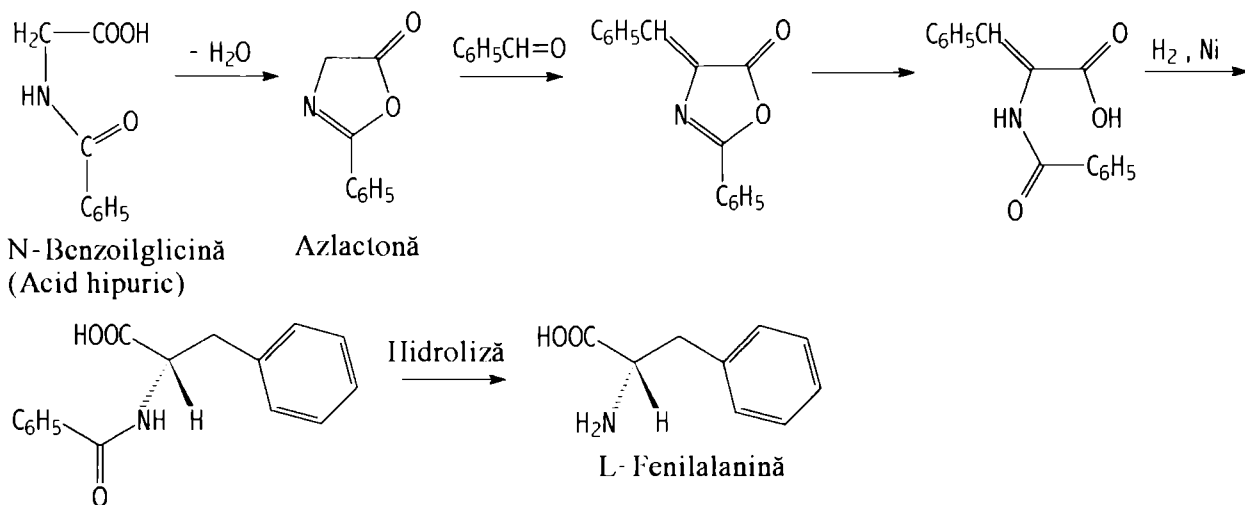


6. Sinteza triptofanului. O variantă a metodei de mai sus a constituit-o prepararea triptofanului din ester benzamidomalonic și gramin metosulfat:



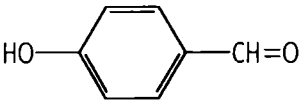
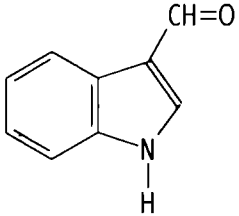
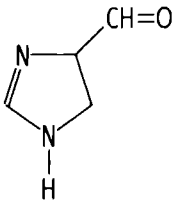
### 3.2.4. SINTEZA ERLIENMEYER

Sinteza Erlenmeyer se bazează pe hidroliza reductivă a arilidenoxazonelor (azlactone). Această metodă se restrânge îndeosebi la sinteza aminoacizilor cu catenă laterală aromatică. Aceasta deoarece azlactonele nesaturate necesare se prepară ușor pornind de la aldehyde aromatice. Etapele de lucru sunt următoarele. Prin încălzirea benzoil-glicinei (acid hipuric) cu anhidridă acetică în prezență de acetat de sodiu are loc o deshidratare intramoleculară și rezultă azlactonă. În mediu bazic are loc o reacție de condensare între alchida aromatică și azlactonă. Reducerea și hidroliza duc la aminoacidul respectiv. Cele două reacții se realizează de obicei într-o singură etapă prin încălzirea azlactonei de condensare cu fosfor roșu și acid iodhidric în anhidridă acetică. Spre exemplificare, prepararea Phe decurge astfel:



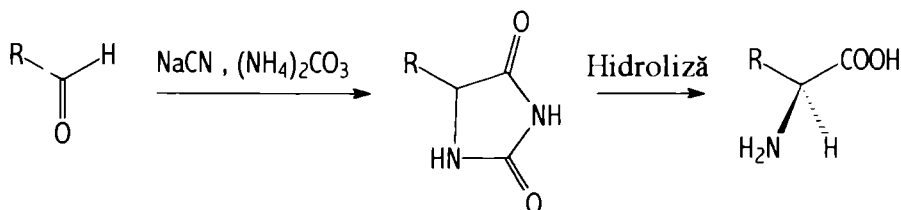
Și alți aminoacizi cu catena laterală aromatică (Tyr, Trp, His) au fost preparați de la aldehydele corespunzătoare (Tabelul 4).

Tabelul 4. Aldehyde precursorare ale unor aminoacizi cu catenă laterală aromatică.

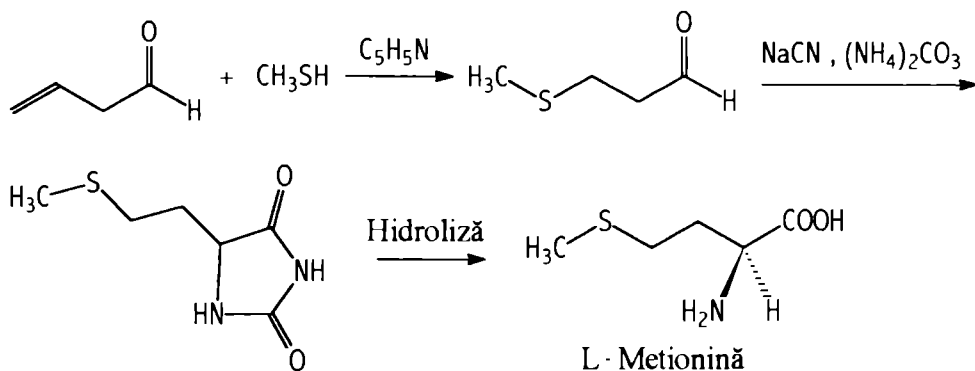
| Aldehydă                                                                         | Aminoacid   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|  | L-Tirozină  |
|  | L-Triptofan |
|  | L-Iistidină |

### 3.2.5.SINTEZA BUCHERER

constă în obținerea unui derivat 5-substituit al hidantoiniei, prin reacția cu carbonatul de amoniu cianură de sodiu în etanol apos, urmat de hidroliză:

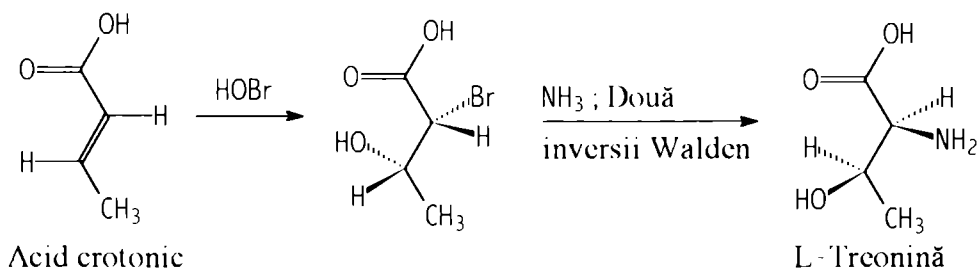


Prezentăm pentru exemplificare sinteza metioninei care implică obținerea fragmentului tiometil prin adiția alcoolului tiometilic la aldehida acrilică:



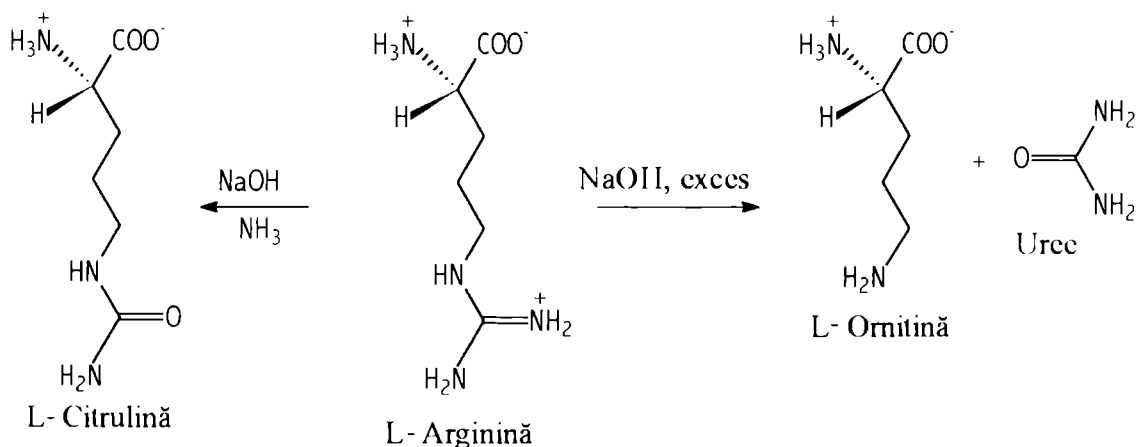
### 3.2.6.SINTEZA TREONINEI

O sinteză particulară este cea a treoninei: precursorul inițial este acidul cis-crotonic; prin adiția acidului hipobromos se obține acid 2-bromo 3-hidroxi butiric. Reacția ultimului compus cu amoniacul, implicând două inversii Walden (inversie de configurație), duce la L-treonină:



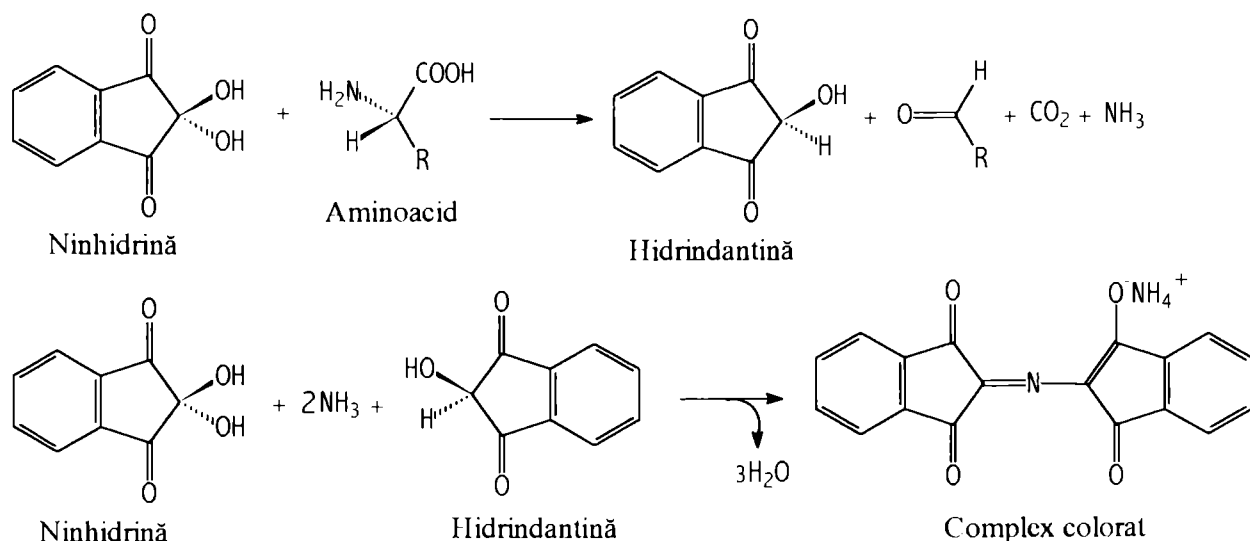
### 3.2.7.ELUCIDAREA STRUCTURII ARGININEI

a rezultat din următoarele argumente (C. Bodca, 1964): L-arginina, prin tratare cu o cantitate echimoleculară de NaOH în soluție apoasă, trece în L-citrulină; (ultimul aminoacid a fost găsit și în *Citrullus vulgaris*). Sub acțiunea enzimei arginaza sau a alcaliilor în exces, arginina se transformă în ornitină și uree:



### 3.3.REACȚIA AMINOACIZILOR CU NINHIDRINA

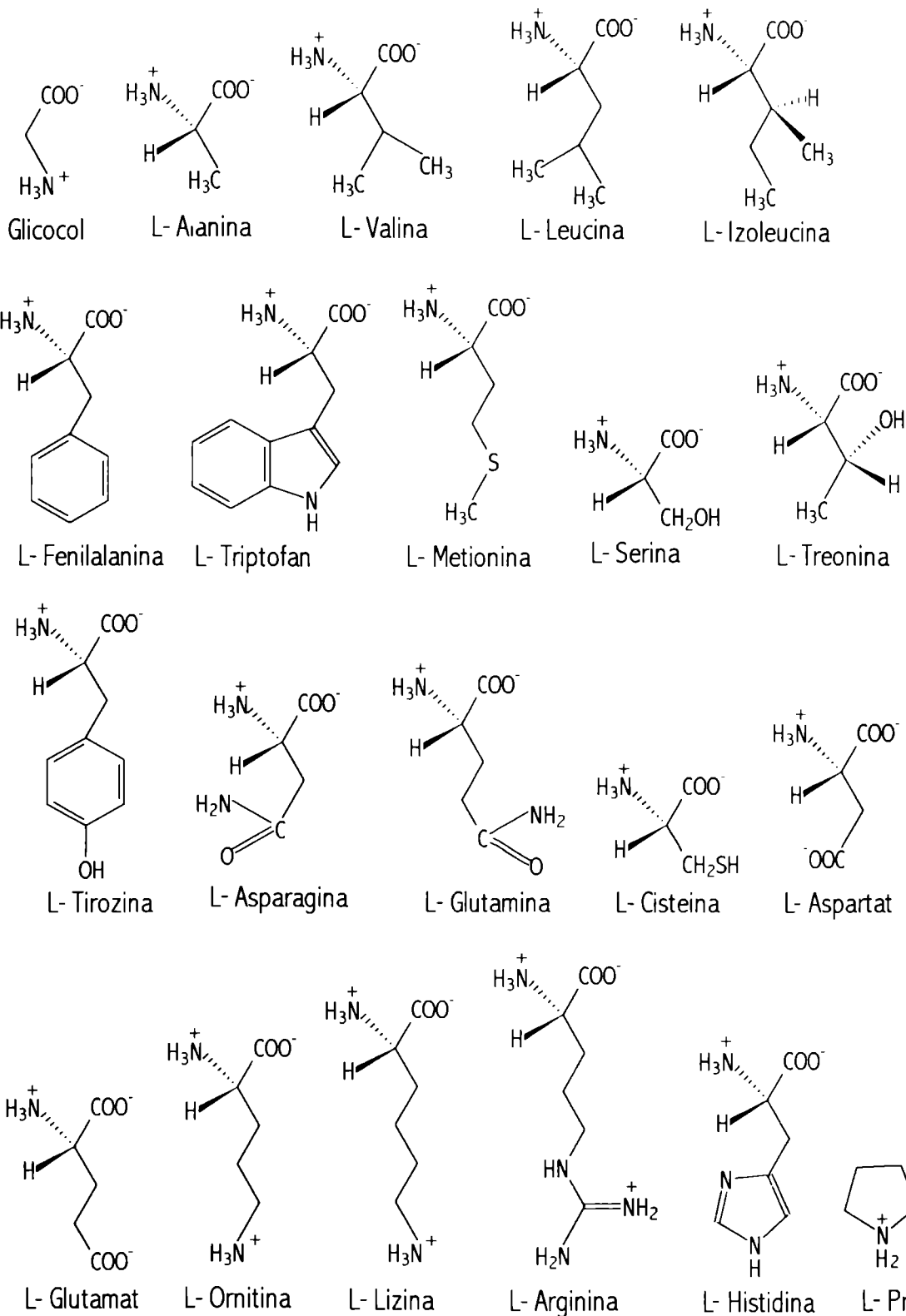
Reacția aminoacizilor cu ninhidrina constituie o metodă colorimetrică de sensibilitate relativ bună, frecvent utilizată pentru dozarea acestora. Etapele acestei reacții sunt următoarele:



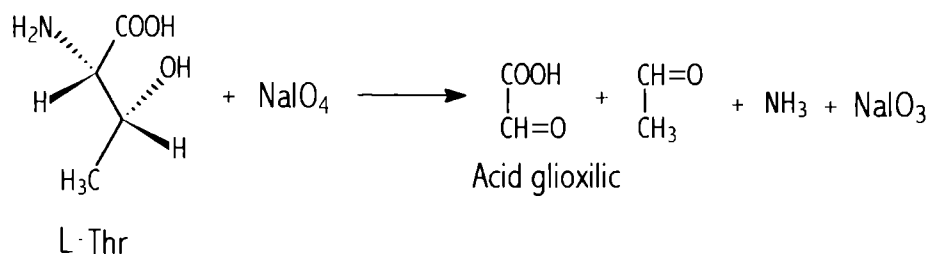
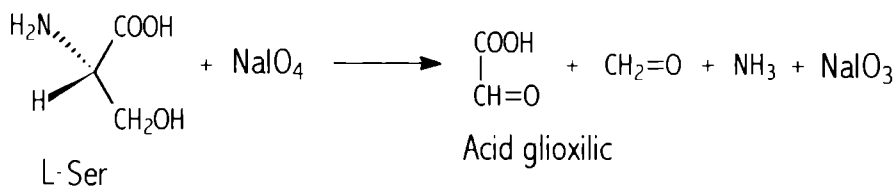
**Trebuie precizat că toți compușii organici care posedă o grupare amino liberă, legată la un atom de carbon alifatic, dau reacție pozitivă cu ninhidrina. Astfel de compuși, cu activități biologice importante sunt: sfingozina, sfingozinfosfatul, fosfatidiletanolamina (cefalina), aminele biogene (cadaverina, putresceina, agmatina),etc.**

### 3.4.APLICAREA REACȚIEI MALAPRADE LA AMINOACIZII COMUNI

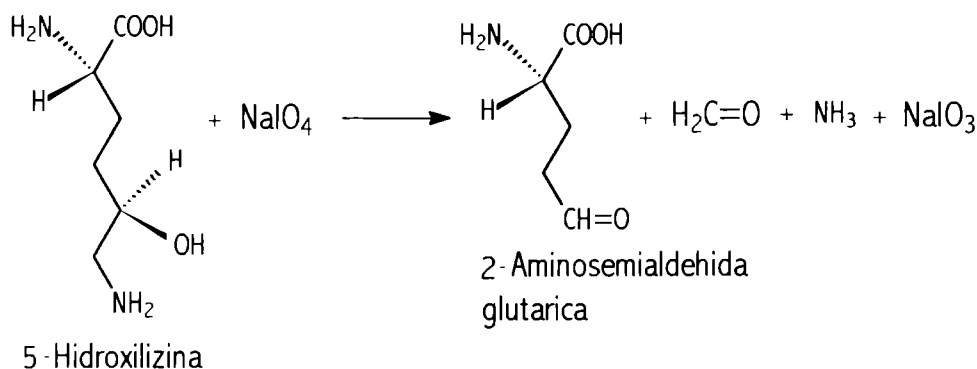
Cei 20-22 aminoacizi codificați genetic în maniera cunoscută au următoarele structuri:



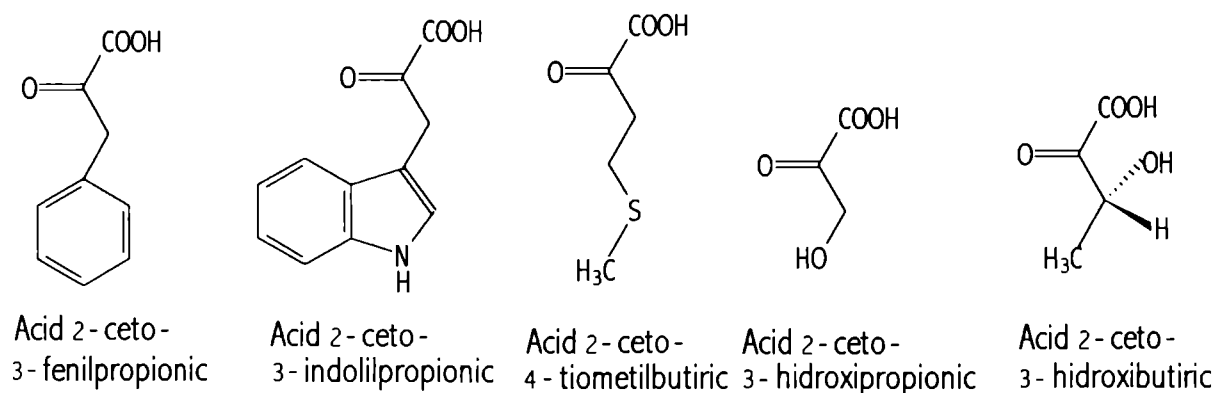
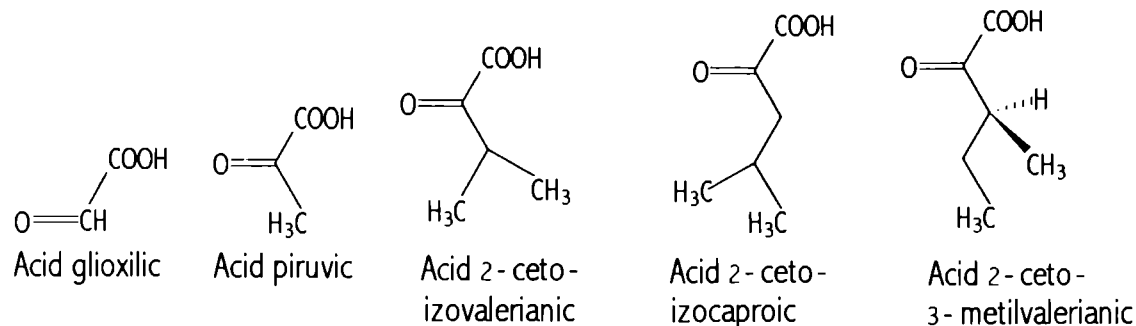
Examinând structurile de mai sus se constată că numai doi dintre aminoacizii comuni suferă cu ușurință reacția Malaprade, Ser și Thr, deoarece posedă în moleculă gruparea 1-amino 2-diol:

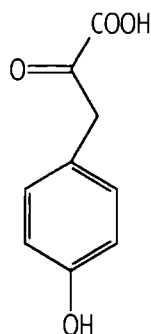


Adăugăm la cei doi aminoacizi un al treilea care nu este codificat direct în ADN, 5-hidroxilizina:

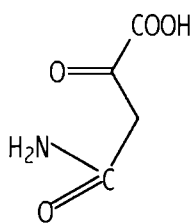


Structurile cetoacizilor corespunzători aminoacizilor comuni sunt următoarele:

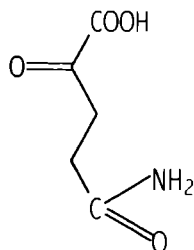




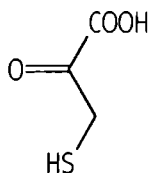
Acid 2 - ceto -  
3 - (4 - hidroxi -  
fenil)propionic



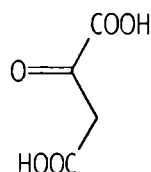
Acid 2 - ceto -  
3 - formamido -  
propionic



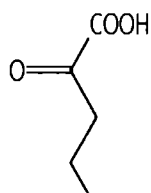
Acid 2 - ceto -  
4 - formamido -  
butiric



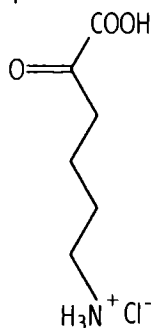
Acid 2 - ceto -  
3 - tiolpropionic



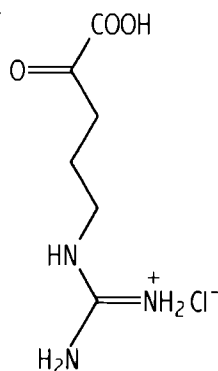
Acid oxalilacetic



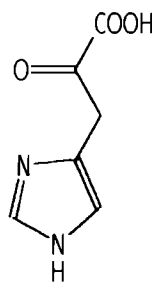
Acid 2 - ceto -  
glutaric



Acid 2 - ceto -  
6 - amino -  
caproic

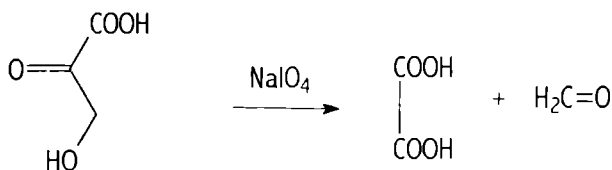


Acid 2 - ceto - 5 - guanidil -  
valerianic

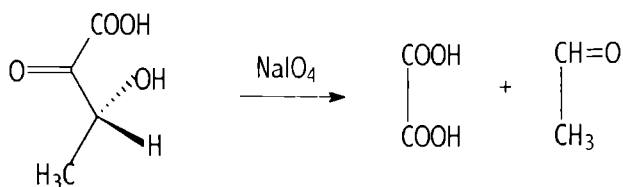


Acid 2 - ceto -  
3 - imidazolil -  
propionic

Examinând structurile de mai sus rezultă că numai cetoacizii corespunzători serinei și treoninei suferă reacția Malaprade:



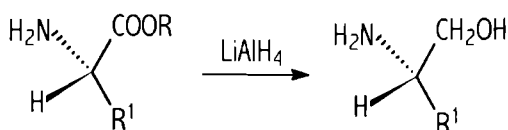
Acid 2 - ceto -  
3 - hidroxipropionic



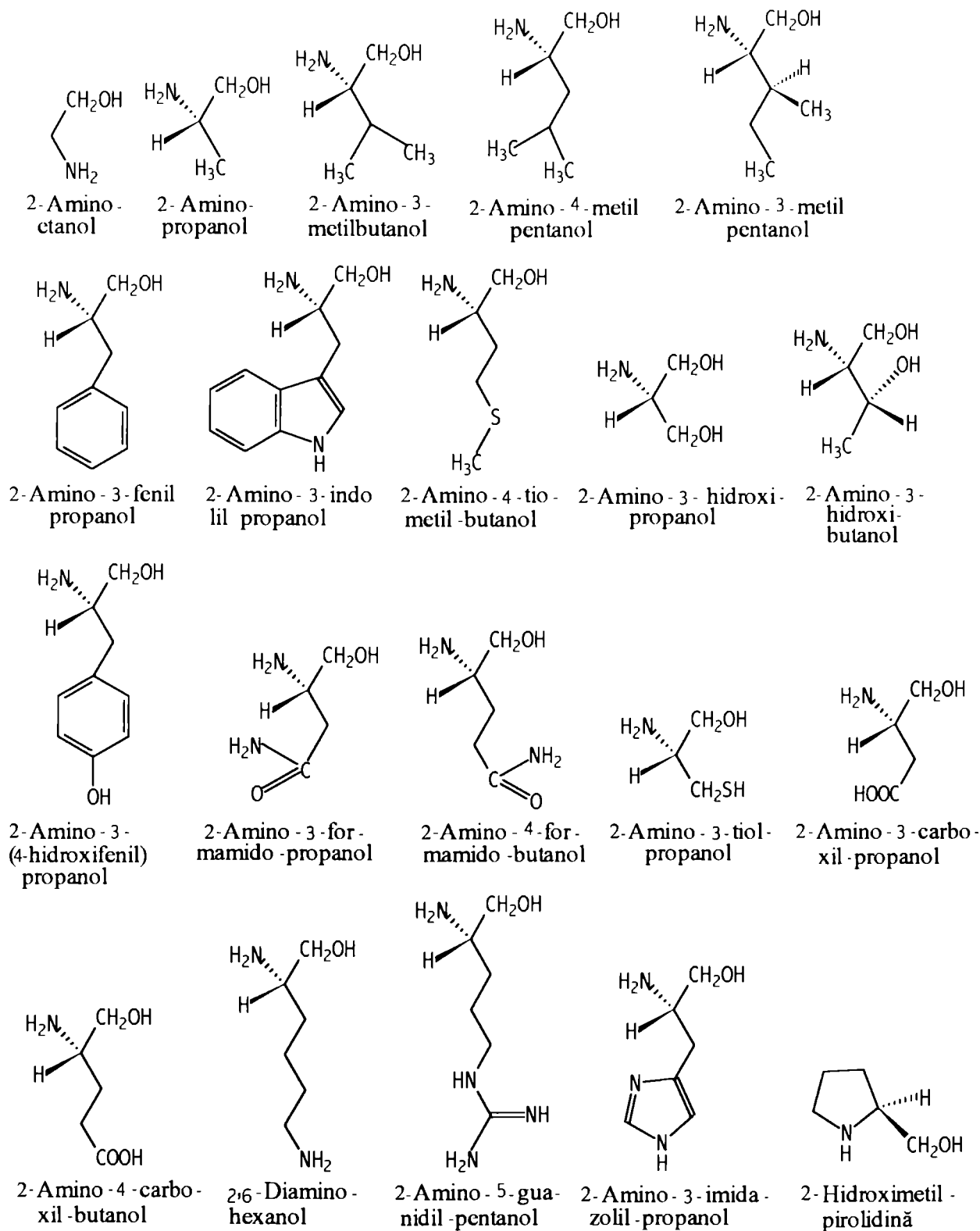
Acid 2 - ceto - 3 - hidroxibutiric

### 3.5.OXIDAREA CU PERIODAT A AMINOALCOOLILOR CORESPUNZĂTORI AMINOACIZILOR CODIFICAȚI DIRECT ÎN ADN

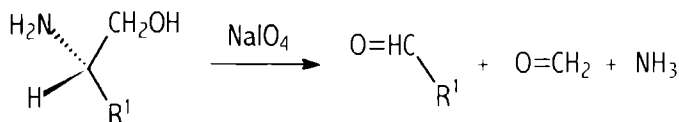
Aminoacizii se transformă în aminoalcooli corespunzători prin reducerea esterului cu  $\text{LiAlH}_4$ :



Structurile aminoalcoolilor corespunzători aminoacizilor comuni sunt următoarele:

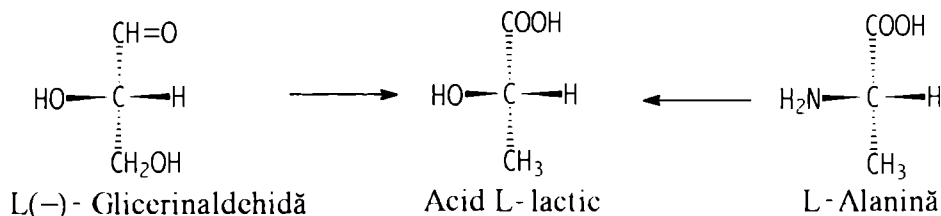


După cum se poate observa toți aminoalcoolii de mai sus se oxidează cu acid periodic, un produs de reacție (similar) comun fiind un derivat carbonilic. Reacția generală de oxidare este următoarea:

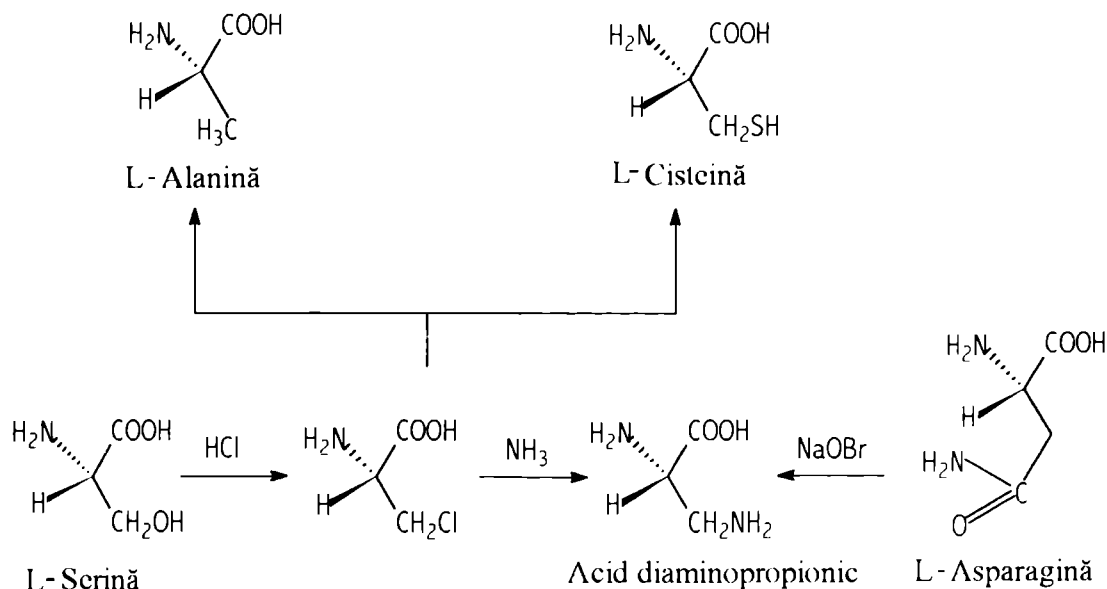


### 3.6.CONFIGURAȚIILE STERICE ALE AMINOACIZILOR

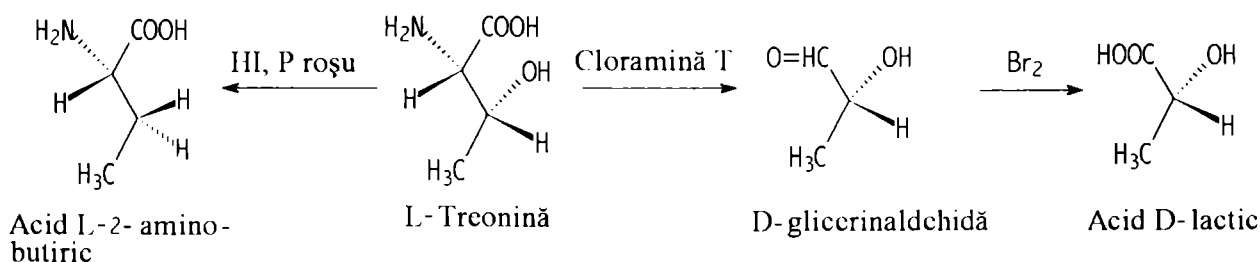
S-a observat că alanina naturală, obținută prin hidroliza proteinelor, are aceeași configurație ca și acidul lactic obținut din L(-)-glicerinaldehidă; prin urmare alanina naturală aparține seriei sterice L:



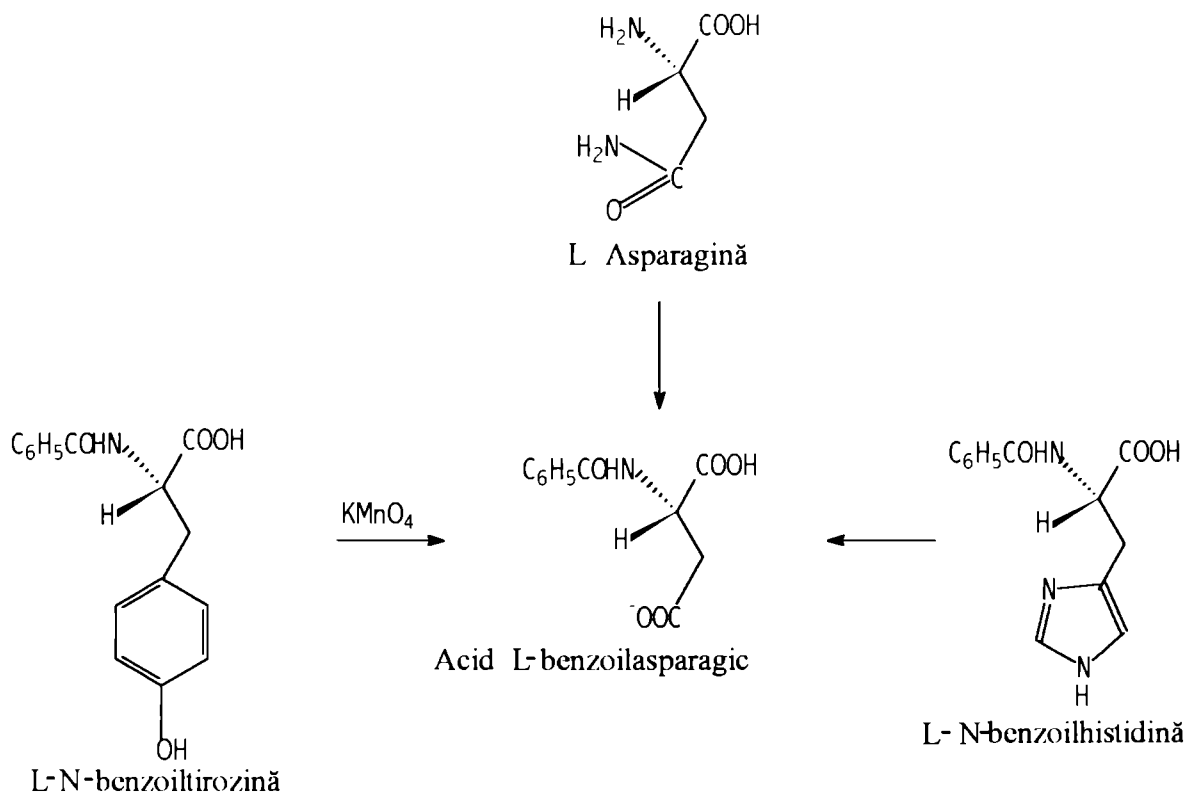
Odată stabilită configurația alaninei, au fost stabilite și configurațiile altor aminoacizi prin reacții care nu afectează atomul de carbon asimetric:



În același fel a fost stabilită apartenența la seria L pentru următorii aminoacizi naturali: leucină, valină, metionină, ornitină, lizină, prolină, acid glutamic; apartenența treoninei la seria L a rezultat din următoarele reacții:



Legătura stereochemică dintre L-asparagină și alți trei aminoacizi naturali – acidul asparagic, histidina și tirozina – a rezultat din următoarele reacții:



### 3.7.ROLURI FUNCȚIONALE ALE PROTEINELOR

Proteinele îndeplinesc o mare varietate de funcțiuni esențiale în organismele mamiferelor. Aceste funcții pot fi împărțite în două categorii: dinamice și structurale. Funcțiile dinamice sunt: transportul, controlul metabolic, contracția, cataliza transformărilor chimice. În cadrul funcțiilor structurale, proteinele constituie matricea pentru țesutul osos și conectiv, dând structură și formă organismelor.

O clasă importantă de proteine dinamice sunt enzimele. Ele catalizează reacțiile chimice, transformând substratele în produși la nivelul situsului activ. Mii de reacții chimice care se produc în organismele vii necesită un catalizator enzimatic specific care face ca reacțiile enzimatice specifice să se producă cu o viteză compatibilă cu viața. Caracteristicile oricărei celule se bazează pe transformările chimice ale acestora, care sunt determinate de compoziția enzimatică specifică. Trăsăturile genetice sunt exprimate prin sinteza enzimelor, care catalizează reacțiile ce stabilesc fenotipul. Multe maladii genetice provin de la nivelul modificat al producerii enzimelor sau modificări specifice ale secvenței lor de aminoacizi. O altă funcție majoră a proteinelor este transportul. Exemple edificatoare în acest sens sunt hemoglobina și mioglobina, care transportă oxigenul în sânge și, respectiv, în mușchi. Transferina transportă fierul în sânge. Proteinele de transport leagă și transportă hormonii steroizi în sânge de la locul de sinteză al acestora la locul de acțiune. Multe medicamente și compuși toxici sunt transportați legați la proteine. Proteinele participă la mecanismele contractile. Miozina și actina funcționează în contracția musculară.

Proteinele joacă un rol protector printr-o combinație de funcții dinamice. Imunoglobulinele și interferonul sunt proteine de protecție ale organismului față de infecțiile bacteriene și virale. Fibrina blochează pierderile de sânge în cazul rănirii sistemului vascular.

Mulți hormoni sunt proteine sau peptide; hormoni proteici sunt insulina, tirotropina, somatotropina (hormonul de creștere), hormonul luteinizant, hormonul foliculo-stimulator.

Mulți hormoni polipeptidici au masă moleculară relativ mică ( $< 5.000$ ) și se numesc peptide. În general, termenul de proteină se utilizează pentru molecule compuse din mai mult de 50 de aminoacizi iar termenul de peptid pentru molecule cu mai puțin de 50 de aminoacizi. Hormoni peptidici importanți sunt: hormonul adrenocorticotrop, hormonul antidiuretic, glucagonul și calcitonina.

Proteinele controlează și reglează transcripția și translația genelor. Astfel de proteine sunt histonele, care sunt puternic asociate cu ADN, factorii transcripționali represori și amplificatori, care controlează transcripția genelor și proteinele care participă la alcătuirea particulelor de ARN heteronucleare și a ribozomilor.

Proteinele structurale au rol de liant; de ex collagenul și elastina, care formează matricea osului și ligamentelor și determină rezistența structurală și elasticitatea organelor și sistemului vascular.  $\alpha$ -Keratina formează structura țesutului epidermal.

Înțelegerea funcționării normale, precum și a patologiei organismelor, necesită o înțelegere clară a proprietăților proteinelor.

Proteinele sunt polimeri ai aminoacizilor. Este remarcabil că o multitudine impresionantă de proteine sunt inițial sintetizate ca polimeri din numai 20 de aminoacizi. Acești aminoacizi comuni au cel puțin un codon specific în codul genetic al ADN; prin urmare fiecare din cei 20 de aminoacizi are codoni ADN. Transcripția și translația codului ADN are ca rezultat policondensarea aminoacizilor într-o secvență liniară specifică unei anumite proteine. În plus față de aminoacizii comuni, proteinele pot conține aminoacizi modificați, care se formează de obicei prin reacții direcționate enzimatic asupra unui aminoacid comun după ce acesta a fost încorporat într-o structură proteică. Câteva exemple de aminoacizi derivați sunt cistina, desmozina și izodesmozina găsiți în elastină, hidroxiprolina și hidroxilizina din collagen,  $\gamma$ -carboxiglutamatul găsit în protrombină.

## PROBLEME

Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a celor 19 aminoalcooli corespunzători aminoacizilor comuni.

## 4.STEREOCHIMIA LIPIDELOR

Lipidele sunt de două tipuri:

- lipide simple: colesterolul, acizii grași, scuolenul;
- lipide complexe: esterii colesterolului, triacilgliceroli, fosfolipide, glicolipide, etc.

### 4.1.ACIZI GRAȘI

Acizii grași sunt acizi monocarboxilici cu catenă lungă; după unii autori primul termen al seriei acizilor grași este acidul butiric iar după alții acidul lauric. Acizii grași se clasifică după gradul de nesaturare în două categorii:

- acizi grași saturați, cu formula generală  $C_nH_{2n}O_2$ ;
- acizi grași nesaturați, care conțin în molecula lor una sau mai multe legături duble sau chiar legături triple.

Acizii grași nesaturați se împart în două grupuri:

- acizi grași mononesaturați;
- acizi grași polinesaturați; din acest grup fac parte și acizii grași esențiali (vitamina F).

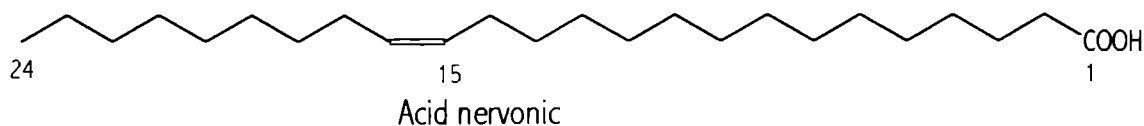
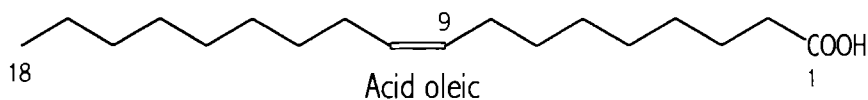
Acizii grași nesaturați se clasifică, conform cu distanța dintre gruparea metil terminală și legătura dublă cea mai apropiată, în patru grupuri:

- grupul acidului oleic sau  $\omega$ -9;
- grupul acidului linoleic sau  $\omega$ -6;
- grupul acidului  $\alpha$ -linolenic sau  $\omega$ -3;
- grupul acidului palmitoleic sau  $\omega$ -7.

Concentrația acizilor grași liberi, în natură, este relativ scăzută; acest aspect este important însă pentru că, în stare liberă, unii acizi grași polinesaturați constituie precursorii *prostaglandinelor*. Mult mai frecvent se găsesc acizii grași în constituția compușilor lipidici: esterii colesterolului, trigliceride, fosfoglicerolipide, fosfosfingolipide, glicoglicerolipide, glicosfingolipide, ancore de membrană GPI, etc.

#### 4.1.1.GRUPUL ACIDULUI OLEIC ( $\omega$ -9)

Cei mai importanți reprezentanți ai acestui grup sunt acidul oleic și acidul nervonic; ambii prezintă o legătură dublă în configurația *cis*, situată la aceeași distanță în raport cu gruparea metil terminală:



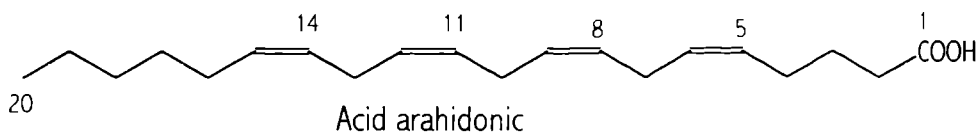
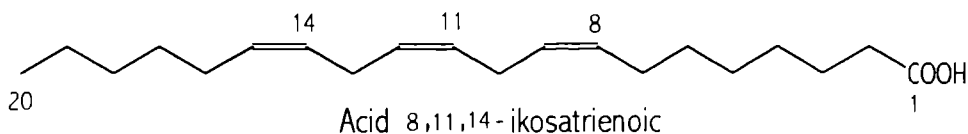
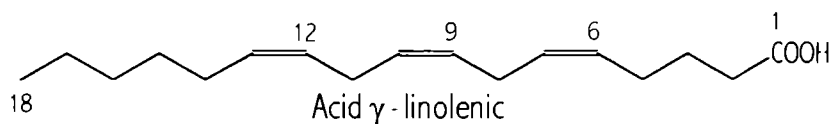
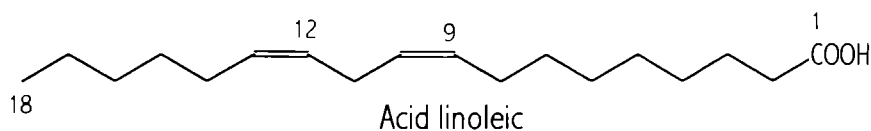
Configurația *cis* a legăturii duble este ușor de identificat, la acizii liberi dar și în combinațiile ester a acestora, prin spectroscopia în IR sau prin spectroscopia RMN. Acidul nervonic se găsește în concentrații relativ ridicate în cerebrozide și sulfatide. Se observă că lungimea moleculei acidului nervonic este sensibil superioară acidului oleic precum și altor acizi grași cu 16-18 atomi de carbon. Consecința este că acidul nervonic, precum și alți AG cu moleculă comparabilă, prezintă, în cadrul lipidelor complexe, fenomenul de *interdigitație*: între moleculele AG situate în straturi lipidice diferite apar interacții suplimentare care stabilizează

membrana respectivă. Prima observație asupra eterogenității moleculare a cerebrozidelor este legată de acizii grași: au fost izolate mai multe tipuri de cerebrozide:

- frenosină, care conține acid cerebronic (acid 2-D-hidroxitetracosanoic);
- kerasină, care conține acid lignoceric (acid tetracosanoic);
- nervonă, pe bază de acid nervonic (acid 15-tetracosenoic);
- hidroxinervonă, care dă la hidroliză acid hidroxinervonic (acid 2-D-hidroxi 15-tetracosenoic).

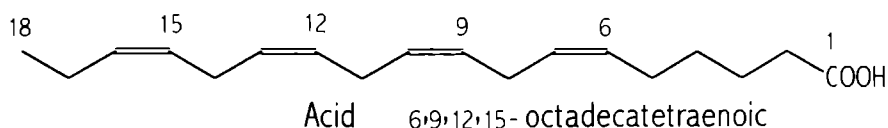
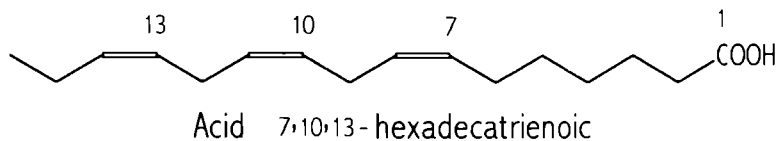
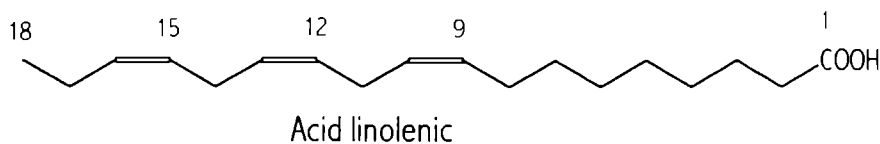
#### 4.1.2. GRUPUL ACIDULUI LINOLEIC ( $\omega$ -6)

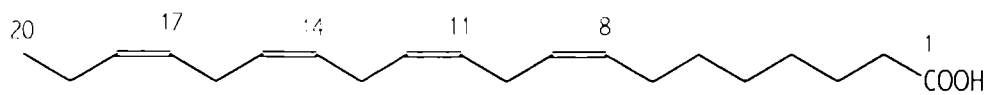
Din această categorie fac parte, alături de acidul linoleic, acidul  $\gamma$ -linolenic, acidul 8,11,14-ikosatrienoic, acidul arahidonic. Acidul 8,11,14-ikosatrienoic este precursorul prostaglandinelor și ikosanoizilor din seria unu iar acidul arahidonic este precursorul prostaglandinelor și ikosanoizilor din seria doi.



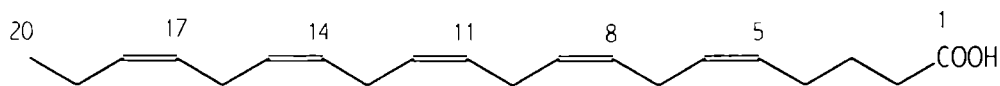
#### 4.1.3. GRUPUL ACIDULUI $\alpha$ -LINOLENIC ( $\omega$ -3)

Din acest grup fac parte, alături de acidul ( $\alpha$ )-linolenic, următorii opt acizi grași:

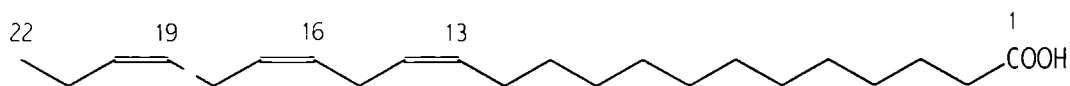




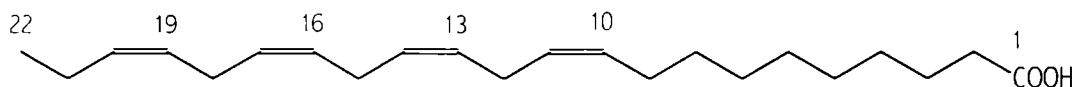
Acid 8,11,14,17- ikosatetraenoic



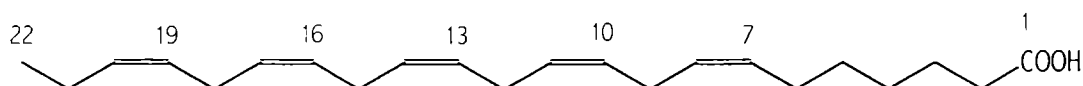
Acid 5,8,11,14,17 - ikosapentaenoic



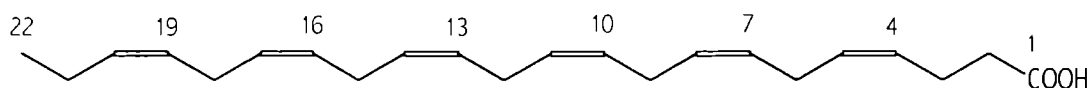
Acid 13,16,19- docosatrienoic



Acid 10,13,16,19 - docosatetraenoic



Acid 7,10,13,16,19- docosapentaenoic



Acid 4,7,10,13,16,19 -docosahexaenoic

Unul dintre cei mai importanți factori nutriționali care reglează nivelul colesterolului din ser este raportul dintre acizii grași polinesaturați și acizii grași saturați. Pe de altă parte, s-a găsit că diferite tipuri de acizi grași polinesaturați au efecte diferite asupra metabolismului lipidic și asupra altor factori de risc ai bolilor de inimă. Studii clinice recente au arătat că AGPN  $\omega$ -6 (reprezentantul principal al hranei fiind acidul linoleic vegetal) descrește apreciabil nivelul colesterolului din ser, dar cu efecte modeste asupra nivelului trigliceridelor. Pe de altă parte, AGPN  $\omega$ -3 (principalul reprezentant fiind acidul ikosapentaenoic din țesuturile și uleiul de pește) cauzează scăderi modeste ale nivelului colesterolului din ser dar determină scăderi apreciable în nivelul trigliceridelor. Mecanismele biochimice care duc la aceste rezultate sunt necunoscute.

## 4.2.LIPIDE COMPLEXE

Lipidele complexe, contrar lipidelor simple, suferă fragmentări ale moleculei în prezența apei și la un pH adecvat; o serie de lipide complexe au fost enumerate mai sus.

### 4.2.1.FOSFOLIPIDE

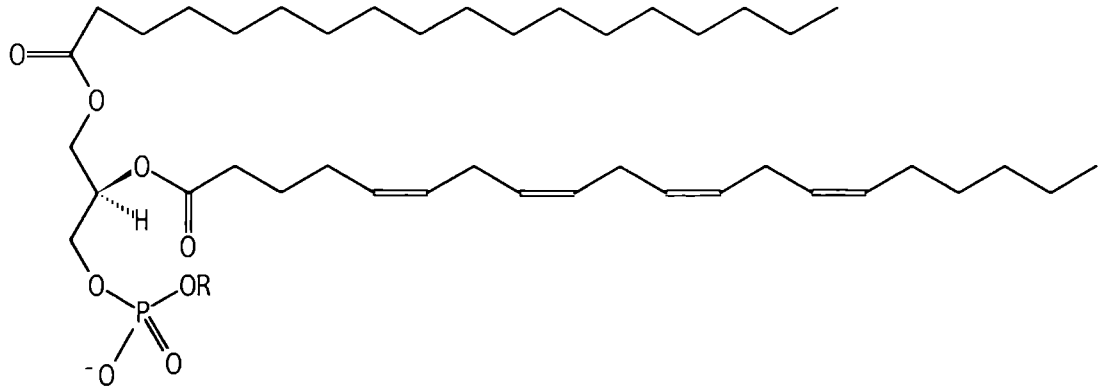
Conform fragmentului hidrofob, fosfolipidele sunt de două tipuri:

- fosfoglicerolipide, al căror fragment hidrofob este sn 1,2-diacylglicerol sau sn 1-O-alkil 2-O-acylglicerol (pentru simbolul sn v. POLIOLI);

- fosfosfingolipide, la care fragmentul hidrofob este ceramidul.

4.2.1.1.FOSFOGLICEROLIPIDE CU UN REST FOSFATIDIL

Structura unor fosfoglicerolipide rezultă din formula generală de mai jos și din Tabelul 5:

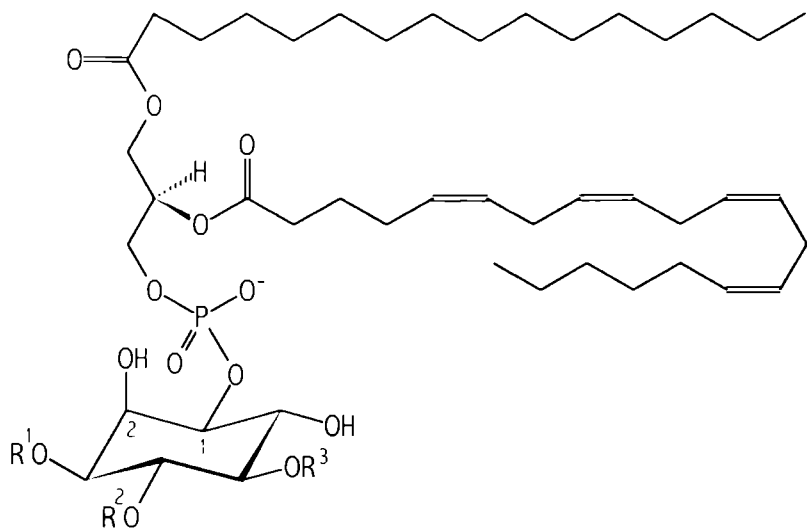


Formula generala a fosfolipidelor (v. mai jos)

Tabelul 5.Structura unor fosfoglicerolipide.

| R | Fosfolipid                        |
|---|-----------------------------------|
| H | Acid fosfatidic                   |
|   | Fosfatidil-serină                 |
|   | Fosfatidil-etanolamină (cefalină) |
|   | Fosfatidil-colină (lecitină)      |
|   | Fosfatidil-glicerol               |
|   | Fosfatidil-inozitol               |

Trebuie adăugat că fosfoglicerolipidele pe bază de inozitol se numesc fosfoinozitide și prezintă o diversitate moleculară remarcabilă, după cum rezultă din formula generală și Tabelul 6 care urmează:



Tabelul 6. Structura fosfoinozitelor.

| R <sup>1</sup>                 | R <sup>2</sup>                 | R <sup>3</sup>                 | Fosfoinozitud                       |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| H                              | H                              | H                              | Fosfatidilinozitol                  |
| PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | H                              | H                              | Fosfatidilinozitol 3-fosfat         |
| H                              | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | H                              | Fosfatidilinozitol 4-fosfat         |
| H                              | H                              | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | Fosfatidilinozitol 5-fosfat         |
| H                              | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat    |
| PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | H                              | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | Fosfatidilinozitol 3,5-bisfosfat    |
| PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | H                              | Fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat    |
| PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | PO <sub>3</sub> H <sub>2</sub> | Fosfatidilinozitol 3,4,5-trisfosfat |

Toate fosfoinozitidele sunt biosintetizate de la fosfatidilinozitol (PtdIns). Fosforilarea ulterioară a grupărilor hidroxil în pozițiile 3,4 sau 5 a inozitolului din cadrul PtdIns duce la un mare număr de fosfolipide diferite (Fig. 2), dintre care multe sunt componente ale bistratului lipidic ale

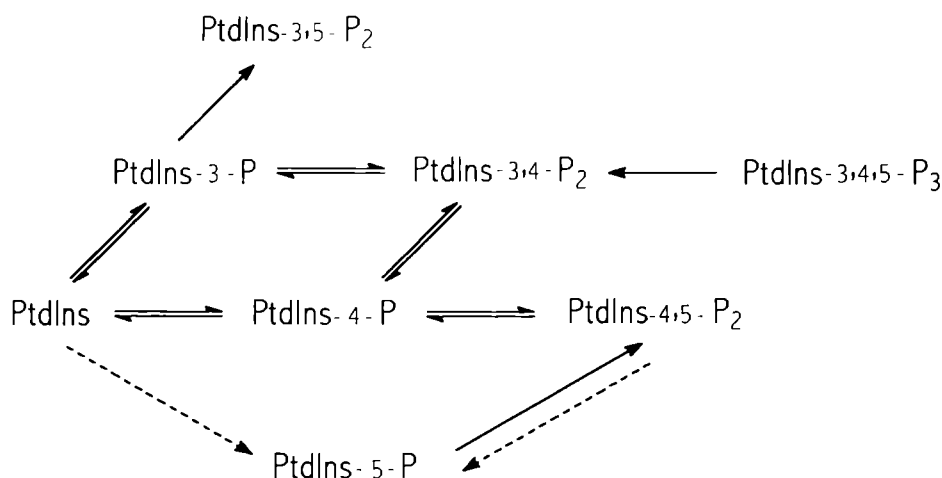


Figura 2. Schema biosintezei fosfoinozitelor (transformările indicate de către săgețile punctate sunt mai puțin studiate).

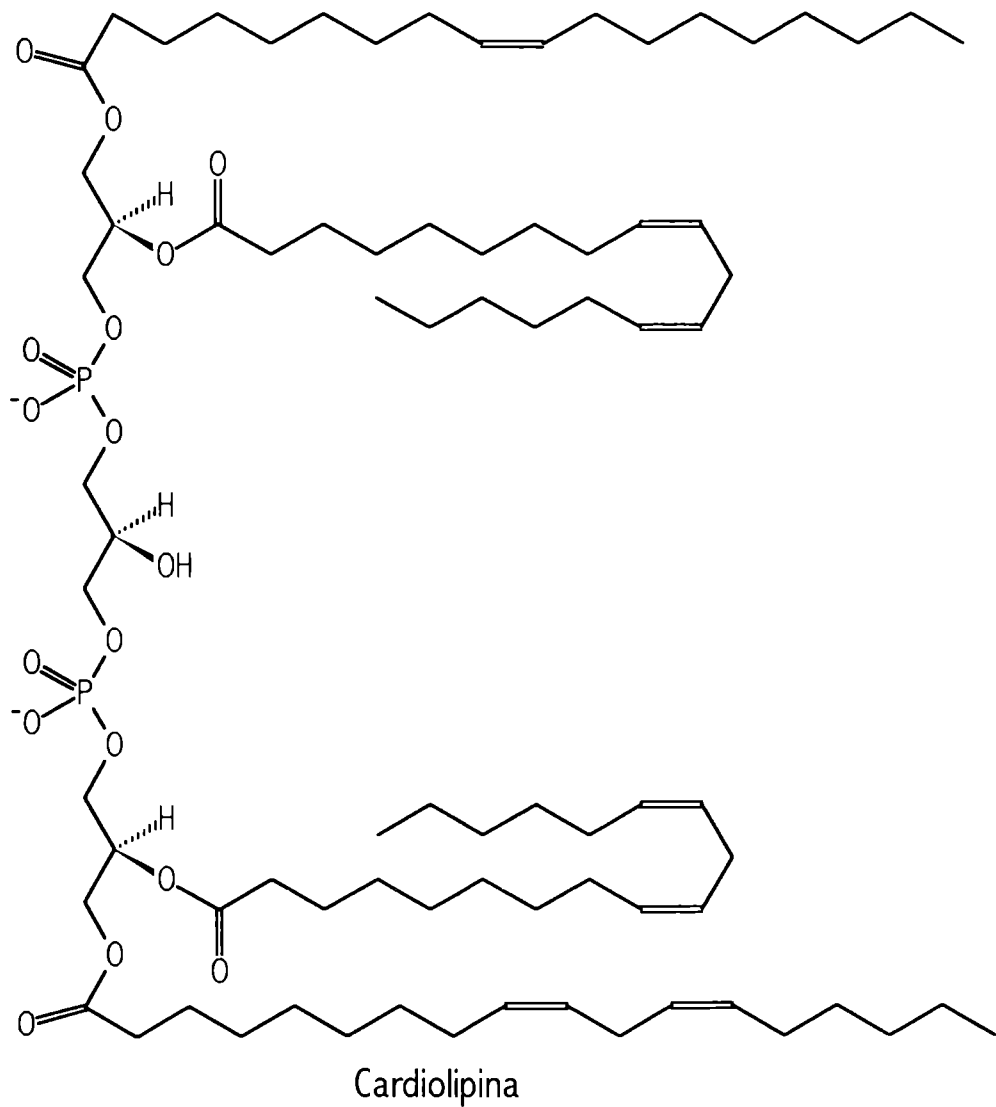
membranelor celulare. În mod convențional, fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfatul (PtdIns-4,5-P<sub>2</sub>) este considerat compus cheie deoarece este precursorul a cel puțin trei mesageri secunzi: inozitol-1,4,5-trisfosfat (care modifică nivelul calciului intracelular), diacilglicerol (care reglează unele enzime ale familiei de protein kinaze C) și fosfatidilinozitol-3,4,5-trisfosfat (care este implicat în transducția semnalului). În plus față de rolul său de precursor, PtdIns-4,5-P<sub>2</sub>

pare a fi implicat deasemenea în multe alte procese celulare, inclusiv exocitoza, reglarea citoscheletului și traficul intracelular al veziculelor.

Principala cale de biosinteză a PtdIns-4,5- $P_2$  o constituie fosforilarea fosfatidilinozitol-4-fosfatului (PtdIns-4-P), fapt confirmat prin radiomarcarea celulelor întregi și a diferite preparate membranare. O cale alternativă de producere a PtdIns 4,5  $P_2$  constă în fosforilarea grupării hidroxil la poziția D-4 a PtdIns-5-P de către PtdIns-4-P 5-kinaza de tip II (care este prin urmare o PtdIns-5-P 4-kinază (PIP4K)). În plus de aceasta, s-a demonstrat că PIP4K fosforilează deasemenea PtdIns-3-P (un fosfoinozitol important în traficul veziculelor) la PtdIns-3,4- $P_2$ .

4.2.1.2.CARDIOLIPINA

Cardiolipina (difosfatidilglicerol) este un fosfolipid cu structură complexă:



### 4.3. REACȚIA MALAPRADE LA FOSFOLIPIDE

Unele fosfolipide (majoritatea fosfoinozitidelor, fosfatidilglicerolul, etc.) suferă reacția Malaprade în stare nativă; dacă fosfolipidele sunt supuse unei reacții de deacilare chimică (hidroliza alcalină selectivă) sau enzimatică (fosfolipaze), produșii de reacție sunt oxidați cu acid periodic; fac excepție de la aceasta plasmalogenii și fosfolipidele care conțin gruparea sn 1-O-alkil în loc de sn 1-O-acil.

### 4.4. FUNCȚII DE NIVEL CELULAR ALE FOSFATIDILGLICEROLULUI

Fosfatidilglicerolul este prezent în membrana de la *Acholeplasma laidlawii*. Membranele acestui organism, crescut pe un amestec de acizi grași (palmitic, elaidic, oleic, linoleic) au fost tratate, la diferite temperaturi, cu fosfolipaza A2 în exces. Hidroliza fosfatidilglicerolului a avut loc numai la temperaturi deasupra tranziției gel-lichid-fază cristalină a lipidelor, după cum a rezultat de la măsurători prin calorimetrie diferențială. Măsura hidrolizei fosfatidilglicerolului ca o funcție de temperatură reflectă tranziția de fază a acestui fosfolipid în membranele de *A. laidlawii*. Au fost analizate speciile de fosfatidilglicerol, înainte și după tratament cu fosfolipaza A2, prin tehnici de dublă marcarea și analiza acizilor grași. Fosfatidilglicerolul izolat din celule crescute pe acid palmitic constă predominant din două specii diferite: dipalmitoil fosfatidilglicerol și monopalmitoil fosfatidilglicerol în care numai unul dintre cei doi acizi grași este acid palmitic. Comportarea fizică a celor două specii în membrane, după cum rezultă din acțiunea fosfolipazei A2, seamănă cu a unui sistem monotectic: la 25 °C sunt hidrolizate aproape complet speciile monopalmitoil, în timp ce speciile dipalmitoil, care se găsesc în aceste condiții în stare de gel înalt ordonată, rămân nehidrolizate. Rezultă de aici că miscibilitatea dintre lipidele domeniului fluid și cele ale domeniului ordonat este restrânsă (E. M. Bevers și colab., 1978).

### 4.5. FUNCȚII DE NIVEL CELULAR ALE FOSFOINOZITIDELOR ȘI INOZITOL FOSFAȚILOR

Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat – cofactor pentru fosfolipaza D din membranele celulelor creierului. Activarea fosfolipazei D mediată de receptori a fost implicată în transducția semnalului și în traficul de membrană în celulele eucariote. Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatul ( $PIP_2$ ) stimulează puternic, de o manieră înalt specifică, activitatea enzimatică a fosfolipazei D membranare din creier *in vitro*.  $PIP_2$  crește de 10 ori activitatea maximă a unei fosfolipaze D (PLD) parțial purificate cu o  $EC_{50}$  la o valoare de 0,5 moli %. Alte fosfolipide acide, inclusiv fosfatidilinozitol 4-fosfat, fosfatidilinozitol, fosfatidilserină și acid fosfatidic, sunt complet sau aproape complet ineficiente. Neomicina, un ligand al  $PIP_2$  cu afinitate mare, inhibă PLD legată de membrane dar nu are nici un efect asupra activității unei enzime solubilizate în detergent sau parțial purificate. Adăugarea  $PIP_2$  refacă sensibilitatea PLD parțial purificate la inhibiția de către neomicină, indicând faptul că neomicina blochează activitatea PLD de membrană prin legarea la  $PIP_2$  endogen. Aceste rezultate definesc o nouă funcție a  $PIP_2$  în calitate de cofactor pentru PLD de membrană din creier și sugerează că sinteza și hidroliza  $PIP_2$  ar putea fi determinanți importanți pentru reglarea acțiunii PLD în transducția de semnal și transportul de membrană.

Acțiunea  $PIP_2$  este evidentă la concentrații fiziologice. Concentrația sa în membranele eritrocitelor este de aproximativ 1% din totalul fosfolipidelor de membrană. Presupunând că  $PIP_2$  este distribuit asimetric și este prezent predominant în pătura internă a membranei, concentrația de suprafață a  $PIP_2$  în stratul respectiv este de aproximativ 2 moli %. La această concentrație activarea PLD de către  $PIP_2$  este într-un acord perfect cu presupunerea acțiunii  $PIP_2$  ca și cofactor al PLD.

Faptul că  $PIP_2$  exogen stimulează activitatea PLD nu dovedește neapărat că  $PIP_2$  endogen servește ca un cofactor pentru PLD. Acest lucru este dovedit de experimentele cu neomicină. În timp ce activitatea PLD legat de membrană este inhibată de neomicină, enzima parțial purificată și solubilizată este insensibilă la acțiunea aminoglicosidului neomicină. Acest rezultat demonstrează că neomicina nu interacționează direct cu PLD ci mai curând cu un cofactor. Cofactorul trebuie să aibă câteva caracteristici: (i) să fie asociat cu membrana; (ii) să poată fi disociat în urma solubilizării cu un detergent neionic; (iii) să prezinte o înaltă afinitate de legare cu neomicina; și (iv) să fie necesar activității optime a PLD (M. Liscovitch și colab., 1994).

Clase distincte de fosfatidilinozitol 3'-kinaze sunt implicate în căile de semnalizare care controlează macroautofagia în celulele HT-29. 3-metiladenina care oprește macroautofagia în etapa de sechestrare în celulele mamaliene inhibă deasemenea activitatea PI3K crescând posibilitatea ca semnalizarea prin PI3K să controleze calea macroautofagică (E. F. C. Blommarl și colab., 1997).

Anumite studii au căutat să identifice PI3K implicate în controlul sechestrării în celulele de cancer de colon HT-29. O creștere a produșilor PI3K clasa I (fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat și fosfatidilinozitol 3,4,5-trisfosfat) provocată fie de hrănirea celulelor cu lipide sintetice (dipalmitoil fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat și dipalmitoil fosfatidilinozitol 3,4,5-trisfosfat) sau prin stimularea activității enzimatice de către interleukina 13 au redus macroautofagia. Spre deosebire de aceasta, o creștere a cantității produsului PI3K clasa III (fosfatidilinozitol 3-fosfatul), fie prin hrănirea celulelor cu lipide sintetice sau prin supraexprimarea adaptaorului p150, stimulează macroautofagia. În acord cu un rol al PI3K clasa III, wortmannina (un inhibitor al PI3K) inhibă sechestrarea macroautofagică și degradarea proteinelor în domeniul nanomolar. Teste enzimatice ulterioare desfășurate *in vitro* au demonstrat că 3-metiladenina inhibă activitatea PI3K aparținând clasei III. Suplimentarea cu dipalmitoil fosfatidilinozitol 3-fosfat sau supraexprimarea lui au recuperat calea macroautofagică în celulele HT-29 care exprimau excedentar un mutant deficient în GTPază al proteinei  $G\alpha_{13}$ , sugerând că atât semnalizarea prin PI3K clasa III cât și prin intermediul proteinei trimereice  $G_{13}$  sunt necesare în a controla macroautofagia în celulele HT-29. Aceste rezultate demonstrează că există o diferențiere a rolurilor claselor distincte de PI3K în controlul căii macroautofagice în direcții opuse. În acest sens rolurile tipurilor de PI3K în macroautofagie sunt discutate în contextul procesului de reciclare a membranei (A. Petiot și colab., 2000).

Semnalizarea prin intermediul produșilor lipidici ai fosfoinozitolid-3'-OH kinazei. Când o moleculă de agonist stimulator se leagă la exteriorul unei membrane celulare, un mesager secund transduce semnalul în interiorul celulei. Mesagerii secundari pot fi derivați din fosfolipide în membrane prin acțiunea fosfolipazei C sau fosfoinozitolid-3-OH kinazei (PI3K). PI3K are un rol cheie în multe răspunsuri celulare, inclusiv deplasarea membranelor organelor, alterarea formei prin rearanjarea actinei citoscheletice, transformarea și chemotaxia.

O activitate de fosforilare a poziției D3 a fosfoinozitolului pentru producerea fosfatidilinozitol-3-fosfatului (PtdIns(3)P) a fost detectată pentru prima oară într-un complex cu Src viral și antigenul T-mediului al virusului polioma. Subunitatea catalitică p110 a anumitor kinaze PI(3) are un situs de legare pentru proteina Ras care leagă GTP, PI(3)K fiind astfel un efector direct al Ras.

Mai multe studii au produs dovezi în privința rolului activator al PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> și PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> asupra PKC (A. Toker și L. C. Cantley, 1997).

InsP<sub>4</sub> facilitează influxul bazat pe depozit de  $Ca^{2+}$  prin inhibarea InsP<sub>3</sub> 5-fosfatazei. Generarea receptor-mediată de inozitol 1,4,5-trisfosfat (InsP<sub>3</sub>) inițiază eliberarea  $Ca^{2+}$  din depozitele intracelulare și activarea ulterioară a influxului de calciu controlat de depozit. InsP<sub>3</sub> este metabolizat într-un interval de câteva secunde de către 5-fosfatază și 3-kinază, generând Ins(1,4)P<sub>2</sub> și, respectiv, inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat (InsP<sub>4</sub>). Unele studii au sugerat că InsP<sub>4</sub> controlează influxul de  $Ca^{2+}$  în cooperare cu InsP<sub>3</sub>, dar un alt studiu nu a găsit același rezultat. Unele dintre controversele apărute între studiile anterioare și-au găsit o rezolvare; totuși, funcția

fiziologică a  $\text{InsP}_4$  rămâne neclară. De aceea a fost cercetată funcția  $\text{InsP}_4$  în procesul influxului de calciu în linia celulară de mastocite RBL-2H3, și s-a demonstrat că  $\text{InsP}_4$  inhibă metabolismul  $\text{InsP}_3$  prin intermediul  $\text{InsP}_3$  5-fosfatazei, facilitând astfel activarea curentului  $\text{Ca}^{2+} I_{\text{CRAC}}$  controlat de sursă. În sens fiziologic, acest mecanism deschide o fereastră de timp discriminatorie pentru detectarea de coincidență care permite facilitarea selectivă a influxului de calciu prin stimularea de nivel scăzut a receptorului la un moment adecvat. La concentrații mai înalte,  $\text{InsP}_4$  acționează ca un inhibitor al receptorilor pentru  $\text{InsP}_3$ , permițând acțiunea  $\text{InsP}_4$  ca reglator puternic bimodal al sensibilității celulare pentru  $\text{InsP}_3$ , care este sursa unui feedback atât inhibitor cât și facilitator al semnalizării prin ioni de calciu (M. C. Mermosura și colab., 2000).

Fosfoinozotidele ca reglatori ai traficului de membrană. Produși fosforilați ai fosfatidilinozitolului joacă roluri critice în reglarea traficului de membrană, în afară de rolurile lor clasice ca mesageri secunzi în transducția de semnal la suprafața celulară. Tot mai multe dovezi sugerează că procesul de fosforilare/defosforilare a capetelor polare ale fosfoinozitidelor (lipide polifosforilate pe bază de inozitol) semnalizează în diferite zone intracelulare fie recrutarea fie activarea proteinelor esențiale pentru transportul vezicular. Interacțiunea dintre metabolismul fosfatidilinozitolului și guanozin trifosfataze este un aspect important al acestor mecanisme de reglare.

În celulele eucariote, compoziția distinctă a diferitelor compartimente intracelulare este menținută în ciuda transportului intercompartimental continuu al componentelor de membrană și lipidice. Această homeostazie depinde de transportori veziculari care mediază traficul prin inter-mediul transferului vectorial al transportorilor selectați de membrană și luminali (P. DeCamilli și colab., 1996).

Situsul de legare a mesagerului secundar al inozitol 1,4,5-trisfosfat 3-kinazei este centrat în domeniul catalitic și înrudit cu situsul receptorului pentru inozitol trisfosfat. Un segment al inozitol 1,4,5-trisfosfat 3-kinazei, responsabil pentru legarea inozitol 1,4,5-trisfosfatului ( $\text{InsP}_3$ ), a fost caracterizat și confirmat prin trei tipuri diferite de abordări experimentale folosindu-se domeniul catalitic exprimat la activitate completă. O parte din această porțiune a fost protejată de către  $\text{InsP}_3$  față de proteoliza limitată exercitată de către tripsină. Secvențierea a două fragmente de 16 și 21 kDa, generate, respectiv, în absența și prezența  $\text{InsP}_3$ , a dus la identificarea segmentului Glu271—Arg305 ca fiind protejat. 15 anticorpi monoclonali, toți având afinitate pentru epitopi din cadrul acestei regiuni, au inhibat activitatea enzimatică și au interferat cu legarea inozitol fosfatului. Parametrii cinetici enzimatici în detaliu a 32 de mutații specifice de situs au arătat implicarea directă a resturilor Arg-276 și Lys-303 din acest segment și a Arg-322, localizat în vecinătate, în acest proces, precum și a cinci alte resturi strâns apropiate, toate în cadrul unui segment de 73 aminoacizi, deasemenea capabile de a influența legarea  $\text{InsP}_3$ . O parte din această regiune este similară ca și secvență unui segment de legare a  $\text{InsP}_3$  din receptorii pentru  $\text{InsP}_3$ . În asociere cu descoperirea faptului că mutații care influențează doar legarea ATP sunt cu toții situați în afara acestei regiuni, aceste date indică faptul că un domeniu central de legare a  $\text{InsP}_3$  este inserat între două segmente care acționează împreună în legarea ATP și transferul fosfatului. Alte două proteine, care nu metabolizează  $\text{InsP}_3$ , leagă această substanță, acest fapt fiind dovedit experimental prin folosirea analogilor de fotoafinitate și a purificării specifice de afinitate (U. Bertsch și colab., 2000).

Căi de sinteză ale fosfatidilinozitol(3,4,5)-trisfosfatului în neutrofile activate. Neutrofilele activate de către formil peptidul f-MetLeuPhe acumulează temporar un grup de lipide polare pe bază de inozitol. O familie similară de lipide apare deasemenea în multe alte celule ca răspuns la o serie de factori de creștere și oncogene activate, lipidele respective fiind produși direcți sau indirecti ai 3-fosfatidilinozitol kinazei. Lipidele respective au următoarele structuri: fosfatidilinozitol 3-fosfat, fosfatidilinozitol-(3,4)bisfosfat și fosfatidilinozitol-(3,4,5)trisfosfat; cercetările au indicat că, în neutrofilele intacte, punctul focal prin care agonistii stimulează formarea inozitol lipidelor 3-fosforilate este o fosfatidil-inozitol-(4,5)bisfosfat-3-kinază.

Cel mai cunoscut inozitol fosfolipid este fosfatidilinozitol(4,5)-bisfosfatul, precursorul a doi mesageri secundari: sn-1,2-diacilglicerol și  $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ . Mai mulți agoniști extracelulari și factori de creștere stimulează formarea tranzitorie rapidă a cel puțin două inozitol fosfolipide cu polaritate înaltă, dar ambele se deosebesc, ca mod de fosforilare, de fosfatidilinozitol(4,5)-bisfosfat. Aceste molecule prezintă un interes deosebit nu numai pentru că reprezintă o nouă clasă de compuși, generați cu promptitudine prin activare celulară, dar și pentru că sinteza lor se corelează, probabil în mod causal, cu intrarea unor celule în ciclul mitotic sub acțiunea agoniștilor. Totodată, prin activarea receptorilor unor factori de creștere sau prin transformarea celulelor de către oncogene, se realizează translocarea rapidă în celule a unei enzime care poate sintetiza *in vitro* compuși similari (L. R. Stephens și colab., 1991).

Izolarea unui phospholipid conținând inositol tetrakisphosphate din neutrofile activate. Inozitol (1,4,5)trisfosfatul ( $\text{InsP}_3$ ) și tetrakisfosfatul ( $\text{InsP}_4$ ) au fost detectați în cadrul unei varietăți de tipuri celulare și au fost emise ipoteze privind rolurile lor în creșterea intracelulară a concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  mediată de către receptori. Recent, s-a demonstrat că cele două substanțe acționează sinergic în activarea unui canal de  $\text{K}^+$  dependent de  $\text{Ca}^{2+}$  în celulele acinare lacrimale.  $\text{InsP}_3$  este produsul acțiunii fosfolipazei C (PLC) asupra fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatului ( $\text{PtdInsP}_2$ ), în timp ce se consideră că  $\text{InsP}_4$  provine din fosforilarea  $\text{InsP}_3$  de către o kinază citosolică. Deși s-a căutat să se identifice  $\text{PtdInsP}_3$  ca sursă de  $\text{InsP}_4$ , ultimul nu a fost identificat în nici un tip celular. Au existat relatări mai vechi despre fosfolipide care conțin  $\text{InsP}_4$ , în extract brut din creier bovin, dar această ipoteză a fost ulterior infirmată. Totuși, recent, a fost identificată o enzimă legată de membrană (PI kinază de tipul 1) care adăunează fosfat la poziția 3 a inozitol fosfolipidelor, și a fost caracterizat produsul de reacție, fosfatidilinozitol-3-fosfat ( $\text{PtdIns}(3)\text{P}$ ). Aceasta sugerează că pot exista mai multe forme de fosfoinozitide, ele putând fi precursori a unei diversități de produși de tip inozitol fosfați solubili, raportați în ultima vreme. În acest sens a fost descris un nou fosfoinozitol,  $\text{PtdInsP}_3$ , găsit doar în neutrofile activate (dar nu în neutrofile nestimulate) provenite de la donori umani (A. E. Traynor-Kaplan și colab., 1988).

Creșterea tranzitorie a fosfatidilinositol 3,4-bisfosfatului și fosfatidilinozitol trisfosfatului în timpul activării neutrofilelor umane. S-a demonstrat recent că fosfatidilinozitol trisfosfatul ( $\text{PIP}_3$ ) este prezent într-o fracție lipidică generată de către neutrofile în decursul procesului de activare. Ulterior s-a demonstrat că banda care conține această fracție, izolată prin CSS, constă în principal din  $\text{PIP}_3$  și că înaintea declanșării activării nu există decât cantități mici de  $\text{PIP}_3$  radiomarcate. De asemenea, cromatografia lichidă de înaltă performanță a produșilor de deacilare a fosfolipidelor purificate din celule activate relevă o creștere a unei fracții care apare înainte de glicerofosfoinozitol 4,5- $\text{P}_2$ . S-a găsit că după îndepărtarea glicerolului, produsul de reacție a coeluat cu inozitol 1,3,4- $\text{P}_3$ , atunci când era din nou supus la HPLC. Prin urmare a fost detectată încă o formă de fosfatidilinozitol bisfosfat în neutrofilele activate,  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$ . Creșterea  $\text{PIP}_3$  prin intermediul receptorului pentru formilpeptidă a fost blocată prin pretratament cu toxina pertussis, ceea ce implică medierea creșterii  $\text{PIP}_3$  de către o proteină care leagă GTP (proteina G). Această creștere nu este secundară creșterii  $\text{Ca}^{2+}$ . Tamponând creșterea concentrației  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, nu s-a diminuat creșterea  $\text{PIP}_3$ . Creșterea  $\text{PIP}_3$  pare a avea loc ca urmare a acțiunii activatoare a unor agoniști fiziologici, nivelul său variind în funcție de gradul de activare. Leukotriena  $\text{B}_4$ , care elicează o serie de răspunsuri comune cu stimularea receptorului formil peptidului, dar cu randament minim al producției de oxidant, stimulează o creștere mult mai redusă a concentrației  $\text{PIP}_3$ . Izoproterenolul, care inhibă producția de oxidant, reduce de asemenea creșterea concentrației de  $\text{PIP}_3$ . De aici rezultă că formarea  $\text{PI}(3,4)\text{P}_2$  și  $\text{PIP}_3$  (presupus a fi  $\text{PI}(3,4,5)\text{P}_3$ ) se corelează strâns cu evenimentele timpurii ale activării neutrofilului (A. E. Traynor-Kaplan și colab., 1989).

Senzori spațiali mediați de către 3'-fosfoinozitide în fibroblaști. Deplasarea direcționată a fibroblaștilor către PDGF eliberat local, constituie un eveniment critic în vindecarea rănilor. Deși anumite studii au implicat activarea polarizată a fosfoinozitol (PI) 3-kinazei în chemotaxia mediată de proteina G, rolul 3' PI lipidelor în chemotaxia declanșată de către tirozin kinază nu

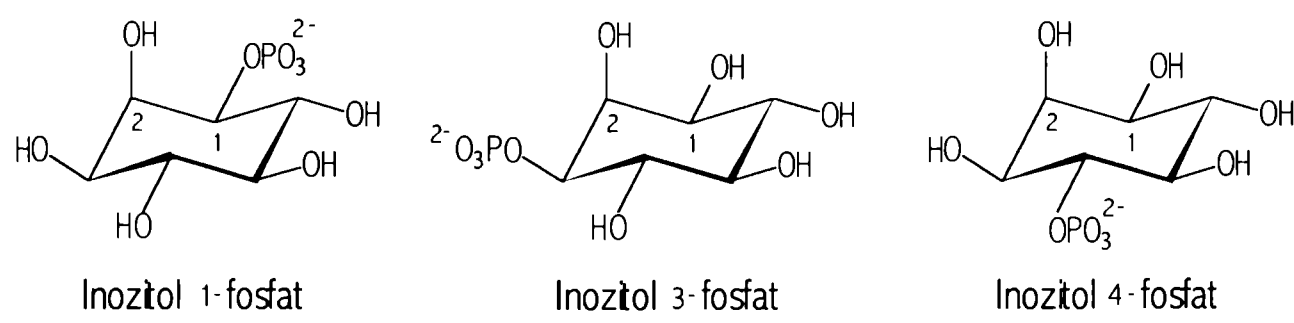
este bine înțeleasă. Utilizând metoda imaginii ondulatorii temporare și domeniul de omologie al pleckstrinei Akt marcate cu proteina cu fluorescență verde, ca senzor molecular, s-a arătat că aplicarea unui gradient treptat de PDGF declanșează un gradient mult mai abrupt de 3'PI lipide în zona de adezivitate a fibroblaștilor. Au fost măsurați gradienti GFP-AktPII polari, precum și un nou tip de gradient radial, dinspre față spre spate și, respectiv, dinspre periferie spre centrul zonei de adeziune. O strânsă corelație spațială între producerea polarizată a 3'PI și răspândirea rapidă a membranei implică 3'PI lipidele ca mediator direct al migrației polarizate. Analiza modificărilor temporale a gradientilor 3'PI în zona de adezivitate, a arătat un coeficient de difuzie rapid și un timp de viață scurt pentru 3'fosfoinozotide. Cercetările au sugerat că deplasarea direcțională cuplată cu tirozin kinaza a fibroblaștilor și activitatea lor de membrană radială sunt controlate prin generare locală și degradare rapidă a mesagerilor secunzi care sunt 3'PI (J. M. Haugh, 2000).

4.6.INOZITOL ȘI INOZITOLPOLIFOSFAȚI

Inozitolul și inozitol mono- și polifosfații se găsesc, și prezintă acțiuni fiziologice bine precizate, atât în stare liberă cât și în constituția fosfoinozitidelor.

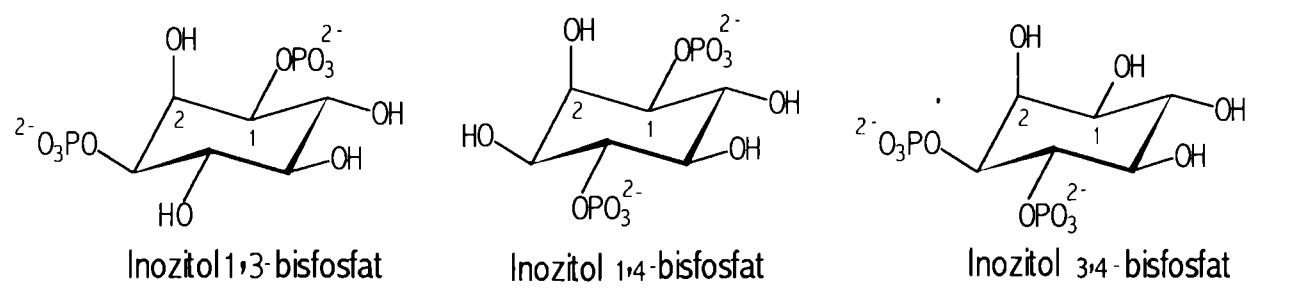
4.6.1.INOZITOL MONOFOSFAȚI

Din acest grup fac parte următorii esteri fosfat: inozitol 1-fosfat, inozitol 3-fosfat, inozitol 4-fosfat:



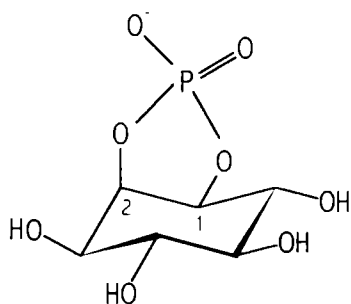
4.6.2.INOZITOL BISFOSFAȚI

Fac parte din acest grup următorii izomeri: inozitol 1,3-bisfosfat, inozitol 1,4-bisfosfat și inozitol 3,4-bisfosfat:

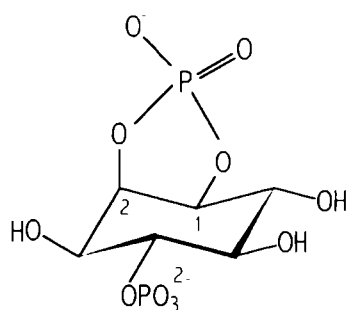


#### 4.6.3. INOZITOLFOSFAȚI CICLICI

Din acest grup fac parte inozitolfosfatul 1,2-ciclic și inozitol 1,2-ciclic 4-bisfosfat:



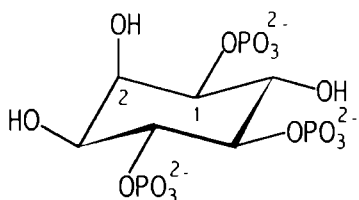
Inozitol fosfat 1,2-ciclic



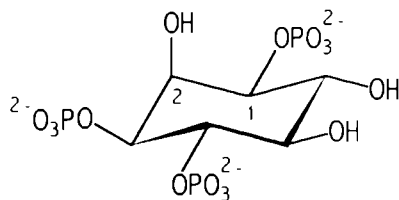
Inozitol 1,2-ciclic 4-bisfosfat

#### 4.6.4. INOZITOL TRISFOSFAȚI

Indicăm doi izomeri din acest grup: inozitol 1,4,5-trisfosfat și inozitol 1,3,4-trisfosfat:



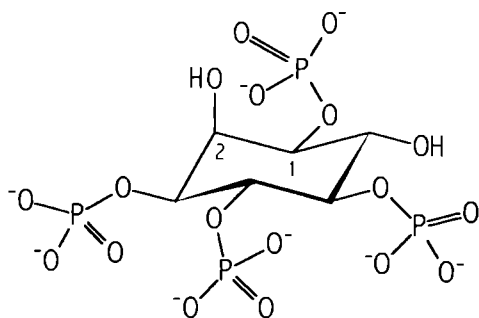
Inozitol 1,4,5-trisfosfat



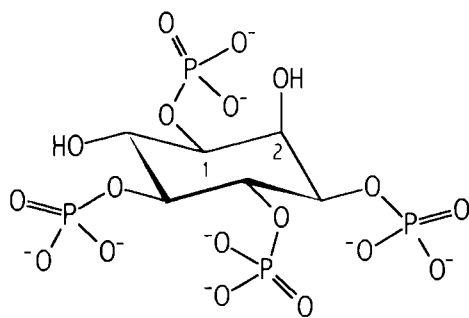
Inozitol 1,3,4-trisfosfat

#### 4.6.5. INOZITOL TETRAKISFOSFAȚI

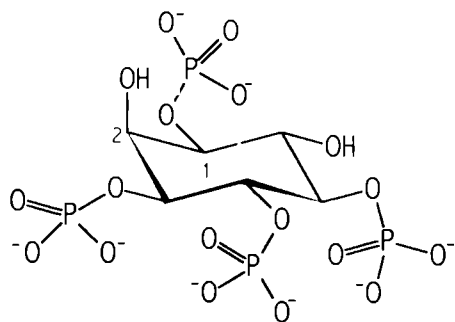
Aparțin clasei de inozitol tetrakisfosfați următorii izomeri: D-inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfatul și L-inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfatul:



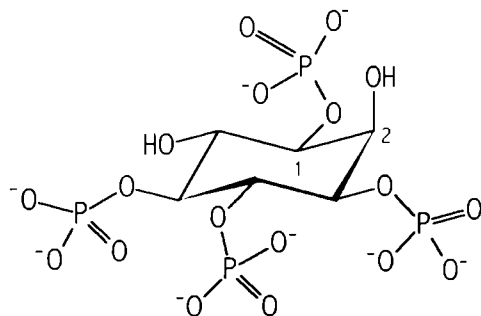
D-Inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat



L-Inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat



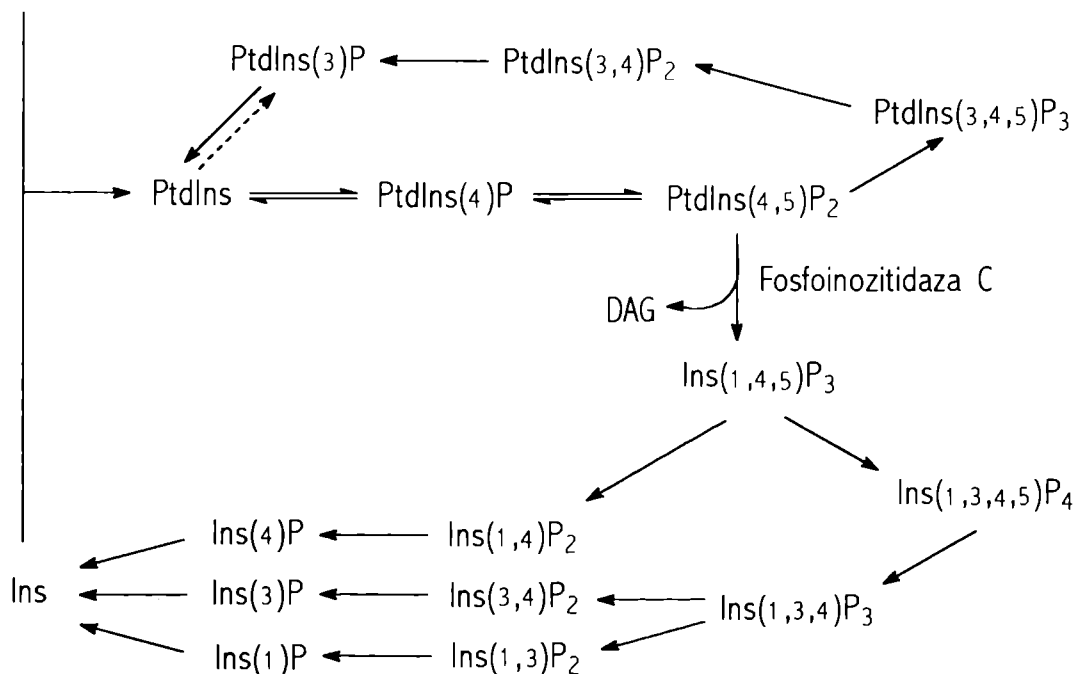
D-Inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat



L-Inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat

Căile de biosinteză ale fosfoinozitudelor și inozitolfosfaților sunt următoarele:

CMP PtdOH



În termeni de solubilitate, fosfolipidele se comportă relativ eterogen; fosfolipidele cu azot sunt ușor solubile în amestecuri de cloroform și metanol la pH neutru. Fosfoinozitudelor însă, pentru a putea fi preluate în astfel de amestecuri de extracție, trebuie supuse concomitent la reacții de protonare; aceste reacții se realizează cu un acid mineral tare, iar concentrația acestora trebuie aleasă cu grijă pentru a preveni reacțiile de hidroliză necontrolată. Pe de altă parte, există o deosebire fundamentală de solubilitate între fosfoinozitide, pe de o parte, și inozitol fosfați, pe de altă parte, ultimii fiind foarte solubili în apă. Relația dintre cele două clase de substanțe se realizează în felul următor. Fosfoinozitudelor, purificate sau în amestec, sunt supuse unei reacții de hidroliză alcalină selectivă, prin care sunt clivate legăturile carboxil ester; prin partiție, se separă sărurile acizilor grași de gliceril-fosforil-inozitolfosfați; aceștia se separă și se caracterizează ca atare sau intervine o modalitate relativ complicată de îndepărtare selectivă a glicerolului, produși de reacție fiind inozitol fosfații. Caracterizarea inozitol fosfaților completează cunoașterea structurii compușilor parentali.

Funcțiile celulare și moleculare ale fosfoinozitidelor și inozitolfosfaților sunt rezumate în Tabelul 7.

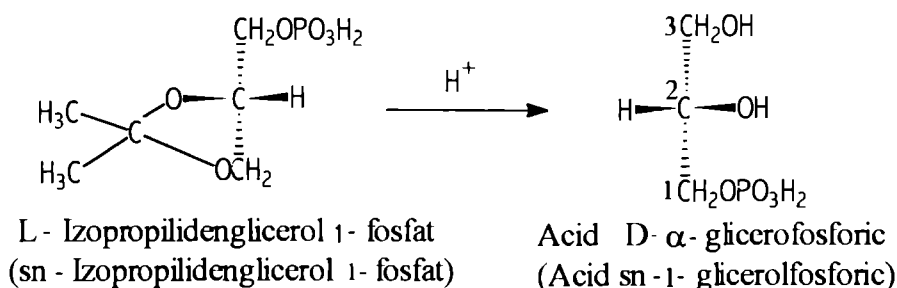
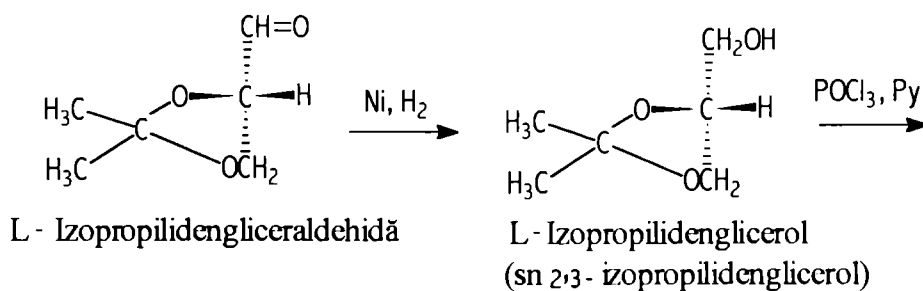
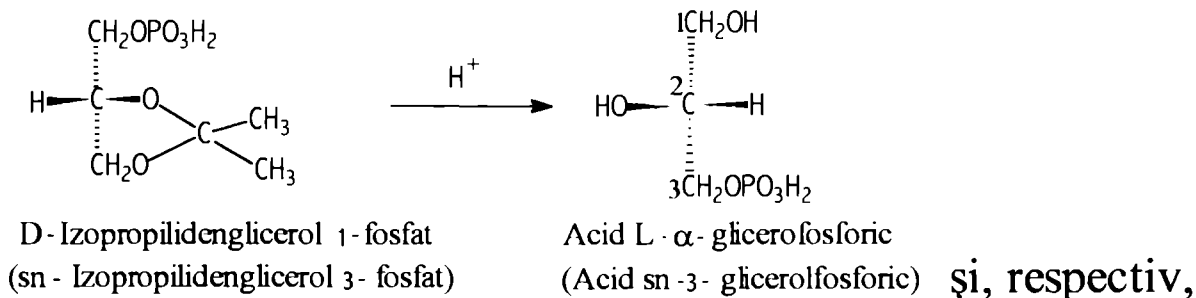
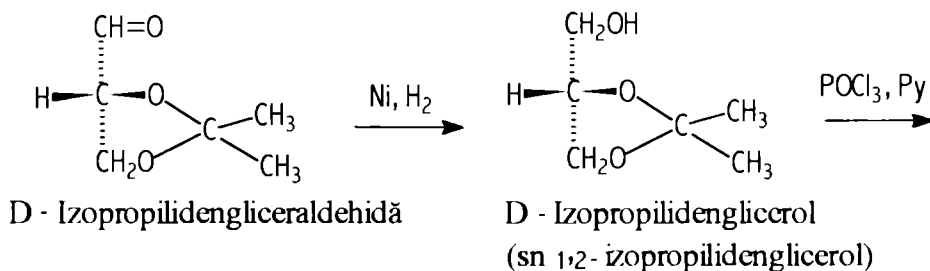
Tabelul 7. Proteine implicate, direct sau indirect, în traficul vezicular care participă la metabolismul PI și leagă metaboliții PI.

| Proteină sau complex proteic                                                              | Funcție                                                                                                                                         |                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           | Legături cu metabolismul PtdIns                                                                                                                 | Funcția potențială în trafic                                                                        |
| Coatomer (COP I)                                                                          | Leagă InspoliP                                                                                                                                  | Generare de muguri veziculari la limita dintre reticulul endoplasmic și complexul Golgi             |
| ARF-1 (GTPază)                                                                            | Activează fosfolipaza D; activitate reglată de către PtdIns(4,5)P <sub>2</sub>                                                                  | Stimulează recrutarea de coatomeri și învelișul de TGN clatrină                                     |
| Vps34p (PtdIns-3-kinază)                                                                  | Sinteza PtdIns(3)P                                                                                                                              | Esențială pentru transportul Golgi □ vacuole la drojdii                                             |
| Vps15p (proteînă kinază)                                                                  | Recrutează Vps34p la membrană și o activează                                                                                                    | Kinaza serin-treonină esențială pentru transportul Golgi □ vacuole la drojdii                       |
| Sec14p (PITP)                                                                             | Detectează conținutul de PtdIns-fosfatidilcolină a membranelor                                                                                  | Necesară pentru transportul TGN □ plasmalemă la drojdii                                             |
| PITP mamaliană (PEP3)                                                                     | Mediază schimbul PtdIns și fosforilarea                                                                                                         | Rol în înmugurire de la TGN și în exocitoza granulelor secretorii                                   |
| PtdIns(4)P-5-kinază (PEP1)                                                                | Sinteza PtdIns(4,5)P <sub>2</sub>                                                                                                               | Rol în exocitoza granulelor secretorii                                                              |
| PtdIns-4-kinază                                                                           | Sinteza PtdIns(4)P                                                                                                                              | Prezentă pe veziculele secretorii                                                                   |
| Synaptotagmină                                                                            | Domeniul C2b leagă InspoliP                                                                                                                     | Rol potențial în exocitoză și endocitoză                                                            |
| AP2                                                                                       | Leagă InspoliP și fosfatidilinozitolii                                                                                                          | Recrutează învelișul de clatrină la plasmalemă                                                      |
| AP180 (AP3)                                                                               | Leagă InspoliP                                                                                                                                  | Adaptor de clatrină specific neuronului                                                             |
| Dinamină                                                                                  | Domeniul PH leagă Ins(1,4,5)P <sub>3</sub> și PtdIns(4,5)P <sub>2</sub>                                                                         | Reacția de clivare a veziculelor învelite în clatrină derivate din plasmalemă                       |
| Sinaptoianină (5-fosfatază)                                                               | Substrate: PtdIns(4,5)P <sub>2</sub> , Ins(1,4,5)P <sub>3</sub> , Ins(1,3,4,5)P <sub>4</sub>                                                    | Proteină specifică neuronului cu rol potențial în reciclarea veziculelor sinaptice                  |
| p85-p110 PI-3-kinază                                                                      | Sinteza PtdIns(3,4,5)P <sub>3</sub> și altor fosfatidilinozitoli                                                                                | Implicată în reciclare prin endosomi timpurii                                                       |
| Rab5 (GTPază)                                                                             | Reglată de către PI-3-kinază                                                                                                                    | Rol în fuziunea endosomilor                                                                         |
| Proteine care leagă actina (profilina, gelsolina, α-actinina, cofilina, β-spectrina, etc) | Leagă PtdIns(4,5)P <sub>2</sub>                                                                                                                 | Reglează funcția citoscheletului bazată pe actină                                                   |
| Familia Rho (GTPaze)<br>Rho<br>Rac<br>Rac, Cdc42                                          | Leagă și activează PtdIns(4)-5-kinaza<br>Activat de către p85-p110 PI-3-kinaza<br>Formele legate cu GTP leagă și activează p85-p110 PI-3-kinaza | Reglează funcția citoscheletului bazată pe actină, implicată în endocitoza independentă de clatrină |

#### 4.7.CONFIGURAȚIA STERICĂ A FOSFOGLICEROLIPIDELOR ȘI A GLICOGLICEROLIPIDELOR

Stabilirea configurației sterice a fosfoglicerolipidelor și a glicoglicerolipidelor a pornit de la prepararea, printr-o hidroliză chimică adecvată sau prin hidroliză enzimatică, a acidului glicerol fosforic corespunzător; în acest sens s-a observat că se obține același acid, fie că se pornește de la fosfoglicerolipide fie că se pornește de la glicoglicerolipide. Pe de altă parte, faptul că acidul glicero-fosforic, preparat prin hidroliza parțială a fosfoglicerolipidelor sau glicoglicerolipidelor, este optic activ demonstrează că esterificarea se realizează pe una dintre grupările hidroxil primare.

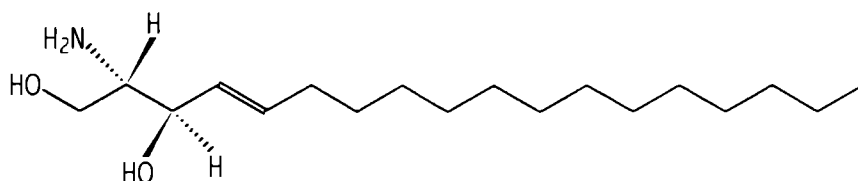
Configurația acidului glicero-fosforic natural a rezultat prin comparație cu acizii glicero-fosforici preparați prin sinteză chimică. Pentru aceasta, a fost preparată D-izopropiliden gliceraldehida pornind de la D-manitol și, respectiv L-izopropiliden gliceraldehida pornind de la L-manitol (D- sau L-izopropiliden gliceraldehida rezultă prin reacția manitolului cu acetona, urmat de oxidare (v. 2.3.STRUCTURA GLUCOZEI: CONFIGURAȚIA ATOMILOR DE CARBON ASIMETRICI). Au fost efectuate apoi următoarele reacții:



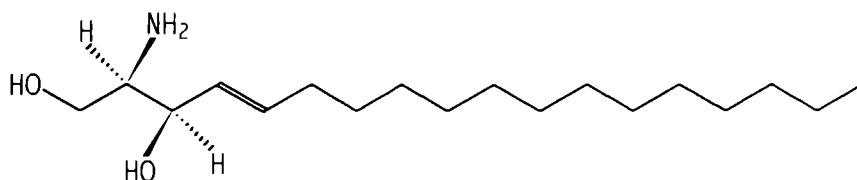
**Prin comparație s-a găsit că acidul glicerol-fosforic din fosfoglicerolipide și glicoglicerolipide este acid L-glicerofosforic sau sn 3-glicerolfosforic.** Prin urmare fosfoglicerolipidele și glicerolipidele aparțin seriei sterice L după cum rezultă din înrudirea sterică a acidului glicerol fosforic din constituția acestora cu glicerinaldehida și manitolul (v. D. P. Iga, Silvia Iga, M. Șerban, „CHIMIA BIOORGANICĂ”, ed. Universității București, 1996).

#### 4.8.CONFIGURAȚIA STERICĂ A FOSFOSFINGOLIPIDELOR ȘI GLICOSFINGOLIPIDELOR

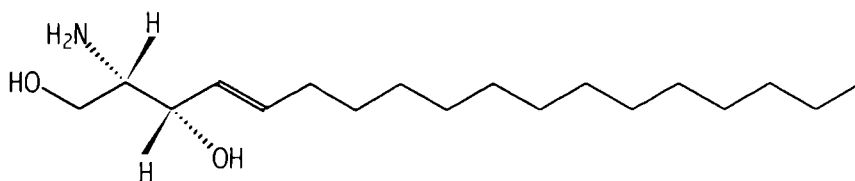
Configurația sterică a fosfosfingolipidelor și glicosfingolipidelor este identică, în privința bazei azotate din fragmentul hidrofob, cu configurația sfingozinei. Sfingozina (trans D-eritro 1,3-dihidroxi 2-amino 4-octadecenă) posedă în molecula sa doi atomi de carbon asimetrici; prin urmare sunt posibili patru izomeri optici. Toți cei patru izomeri optici sunt cunoscuți și pot fi distinși între ei prin spectroscopia RMN <sup>1</sup>H:



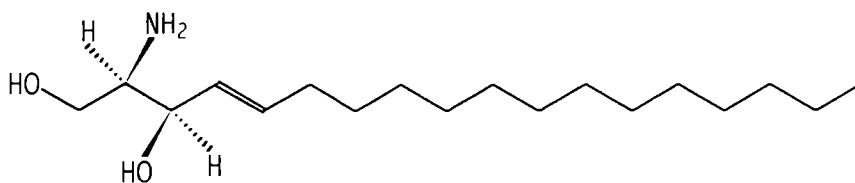
(4E, 2S, 3R)- 2-Aminooctadec-4-en 1,3- diol



(4E, 2R, 3S)- 2-Aminooctadec-4-en 1,3- diol

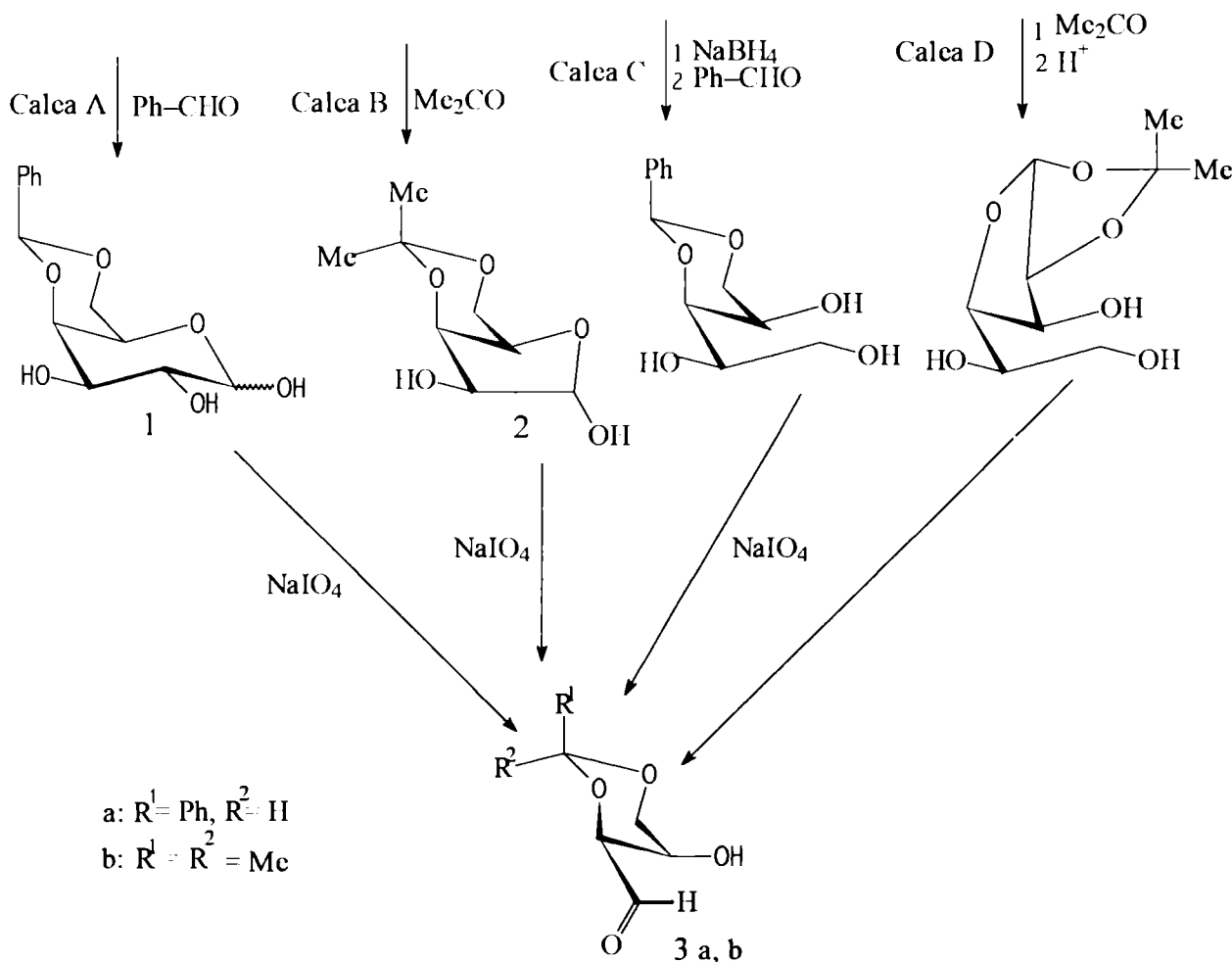
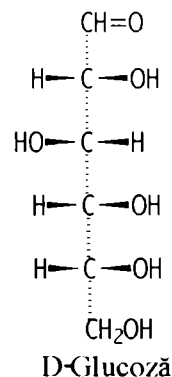
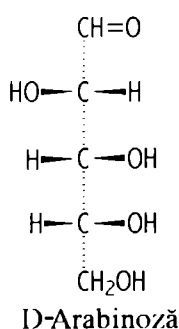
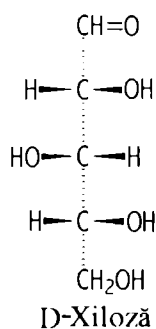
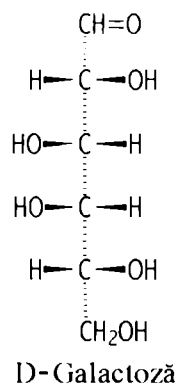


(4E, 2S, 3S)- 2-Aminooctadec-4-en 1,3- diol



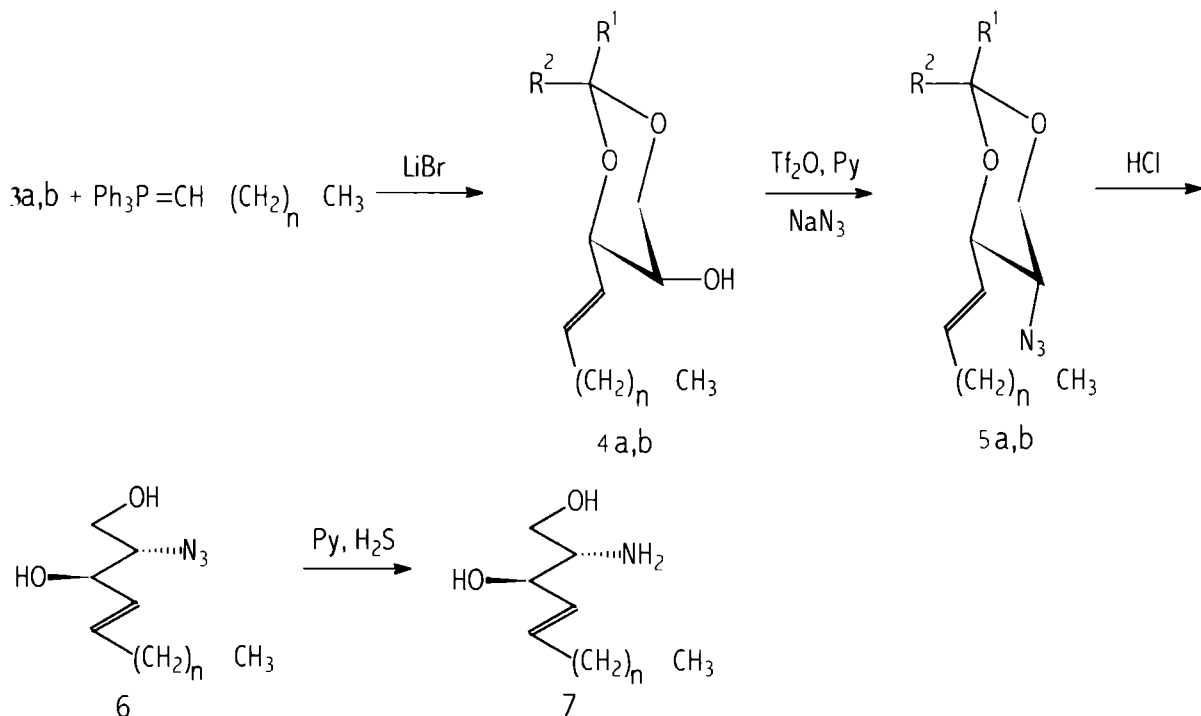
(4E, 2R, 3R)- 2-Aminooctadec-4-en 1,3- diol

Configurația sfingozinei naturale a rezultat în primul rând la elucidarea structurii unor substanțe complexe în constituția cărora se găsește sfingozină (sfingomielină, cerebrozid; v. la Bibliografie: D. P. Iga și colab., Chimie Bioorganică și D. P. Iga și colab., Glicolipidele). În al doilea rând, configurația sfingozinei naturale a rezultat din numeroase sinteze ale acestui compus; precursor este un glucid din seria D iar pe parcursul sintezei se păstrează fragmentul definitoriu în privința apartenenței la seria sterică D:



Fiecare dintre etapele de mai sus, stereospecifică și/sau stereoselectivă, a fost verificată, în urma purificării produșilor de reacție prin cromatografie pe acid silicic, prin mai multe metode fizico-chimice: dozarea chimică a unor constituenți, spectroscopia RMN <sup>1</sup>H, spectroscopia IR, spectrometria de masă. Este important de subliniat că schema de sinteză prezentată mai sus a fost repetată, în variante puțin diferite, în mai multe laboratoare.

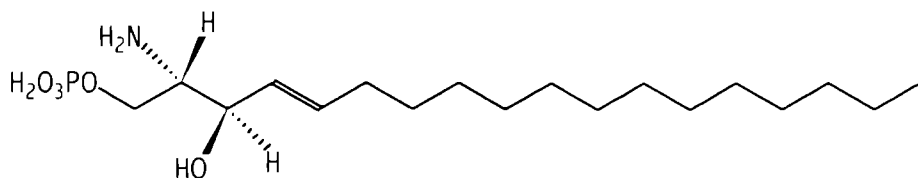
Fragmentele 3a și 3b au fost transformate în sfingozină prin următoarele reacții:



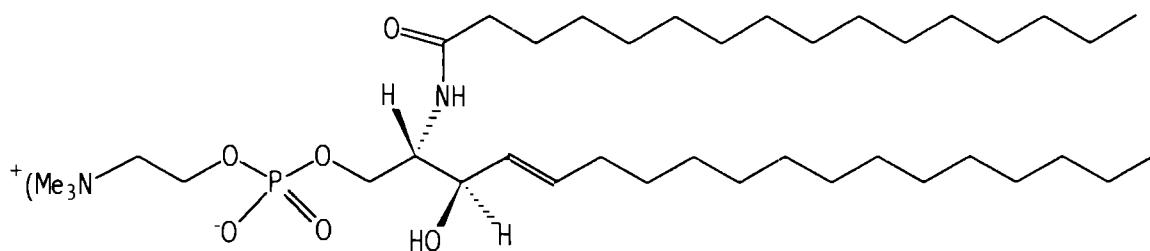
Compusul terminal 7 în sinteza de mai sus este sfingozina; după cum se observă, pentru diferite valori ale lui  $n$ , rezultă o variație a lungimii catenei.

#### 4.9.SFINGOFOSFOLIPIDE: SFINGOZIN 1-FOSFAT, SFINGOZIN-FOSFORIL-COLINĂ, SFINGOMIELINĂ

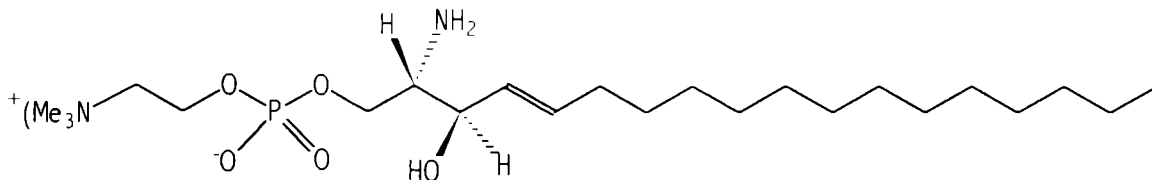
Sfingofosfolipidele conțin ca fracțiune hidrofobă ceramidul, N-acilgras sfingozinamidă; toți cei trei compuși se găsesc în natură:



Sfingozin 1- fosfat



Sfingomielină (ceramid- fosforil -colină)



Sfingozin - fosforil- colină (lizo - sfingomiclină)

## PROBLEME

4.1. Acizii grași mono- sau polinesaturați nu suferă reacția Malaprade; ei pot fi însă hidroxiilați în așa fel încât fiecare legătură dublă este înlocuită cu o grupare 1,2-diol; compușii hidroxiilați obținuți astfel se pretează la reacția Malaprade. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic pentru următorii acizi grași:

(a) acid oleic, acid nervonic; (b) acid linoleic, acid  $\gamma$ -linolenic, acid total cis 8,11,14-ikosatrienoic, acid arahidonic; (c) acid linolenic, acid total cis 7,10,13-hexadecatrienoic, acid total cis 6,9,12,15-octadecatetraenoic, acid total cis 8,11,14,17-ikosatetraenoic, acid total cis 5,8,11,14,17-ikosapentaenoic,

acid total cis 13,16,19-docosatrienoic, acid total cis 10,13,16,19-docosatetraenoic, acid total cis 7,10,13,16,19-docosapentaenoic, acid total cis 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic.

4.2. Lecitina dă, prin hidroliză alcalină selectivă, sn 3-glicerilfosforilcolină; scrieți reacția Malaprade pentru acest compus.

4.3. Fosfatidiletanolamina dă, prin hidroliză alcalină selectivă, sn 3-glicerilfosforiletanolamină; scrieți reacția Malaprade pentru acest compus.

4.4. Fosfatidilglicerolul se oxidează, în stare nativă, cu acid periodic; prezentați reacția corespunzătoare.

4.5. Prezentați reacția de oxidare cu acid periodic a următoarelor fosfoinozotide: fosfatidilinozitol, fosfatidilinozitol 3-fosfat, fosfatidilinozitol 4-fosfat, fosfatidilinozitol 5-fosfat, fosfatidilinozitol

3,4-bisfosfat, fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat.

4.6. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a următorilor inozitolfosfați: (a) inozitolmonofosfați: inozitol 1-fosfat, inozitol 3-fosfat, inozitol 4-fosfat; (b) inozitol bisfosfați: inozitol 1,3-bisfosfat, inozitol 1,4-bisfosfat și inozitol 3,4-bisfosfat; (c) inozitolfosfați ciclici: inozitol fosfat 1,2-ciclic și inozitol 1,2-ciclic 4-bisfosfat; (d) inozitol trisfosfați: inozitol 1,4,5-trisfosfat și inozitol 1,3,4-trisfosfat.

4.7. În mediu alcalin, toate legăturile carboxilester ale cardiolipinei sunt hidrolizate; unul dintre produși este oxidat de către acidul periodic; scrieți reacțiile respective.

4.8. Sfingozin 1-fosfatul este un constituent al sfingomielinei și un intermediar metabolic al sfingozinei; indicați reacția sfingozin 1-fosfatului cu acidul periodic.

4.9. Sfingozina (trans 1,3-dihidroxi 2-amino 4-octadecenă) prezintă patru izomeri optici; prezentați structurile acestora, denumirile conform nomenclaturii Cahn-Ingold-Prelog și reacția lor cu acidul periodic.

4.10. Sfingomielina nu reacționează cu acidul periodic dar derivatul ei natural, lizosfingomielina (sfingozin-fosforil-colină), este clivată oxidativ de către acest reactiv; prezentați reacția.

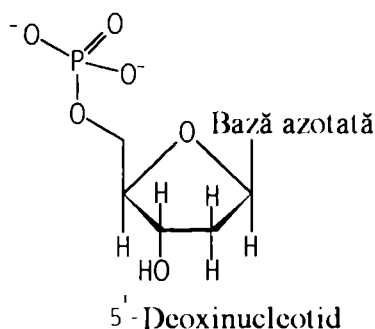
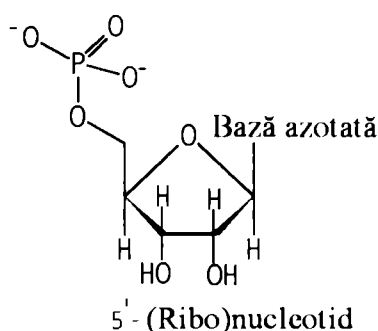
## 5.STEREOCHIMIA NUCLEOTIDELOR

Nucleotidele sunt substanțe biologice active cu răspândire universală în lumea vie, care participă la aproape toate procesele biochimice:

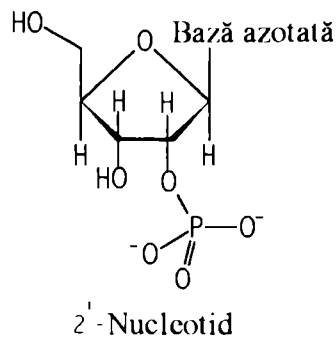
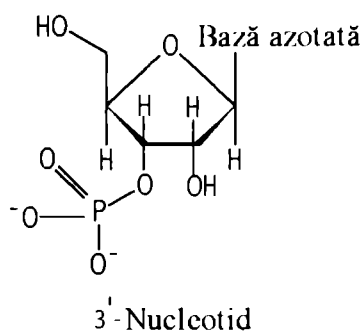
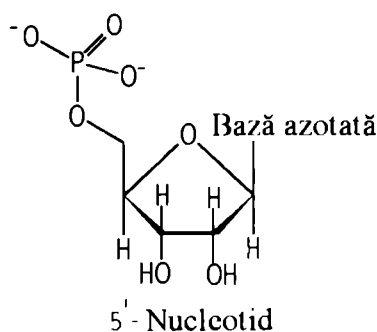
- 1.Ele constituie unități monomere ale acizilor nucleici; mai precis, acizii nucleici sunt sintetizați direct de la nucleozid trifosfați, forma activată a nucleotidelor.
- 2.Nucleozid trifosfații, îndeosebi ATP, sunt produșii finali bogați în energie a majorității căilor metabolice care eliberează energie, a cărei utilizare conduce toate procesele consumatoare de energie. Mulți intermediari activați, ca de ex UDP-glucoza pentru sinteza glicogenului, conțin componente nucleotidice.
- 3.Majoritatea căilor metabolice sunt reglate, cel puțin în parte, prin nivelul nucleotidelor, ca de ex ATP, ADP, AMP. În mod similar, multe semnale hormonale, ca de ex cele care controlează metabolismul glicogenului, sunt mediate intracelular de către cAMP sau analogul său – cGMP.
- 4.Adenin nucleotidele sunt componente ale coenzimelor NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FMN, FAD, coenzima A, etc.

Nucleotidele sunt de două tipuri, în funcție de natura glucidului:

- (ribo)nucleotide, care conțin D-riboză;
- deoxiribonucleotide, care conțin D-2-deoxiriboză:

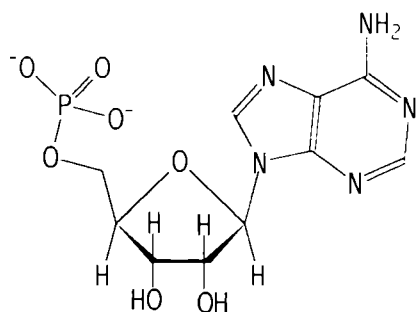


Ribonucleotidele se numesc de obicei nucleotide; o altă clasificare a nucleotidelor ține seama de gruparea hidroxil a glucidului care este esterificată cu acid ortofosforic:

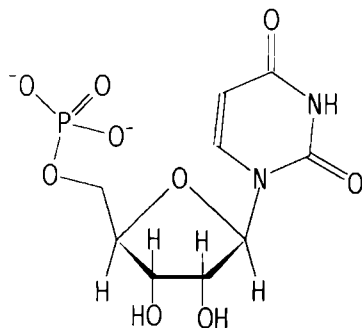


După cum se observă din structurile de mai sus, nucleotidele prezintă trei izomeri, pentru aceeași bază azotată în timp ce deoxinucleotidele prezintă doar doi izomeri. Legătura 3'-fosfogluclid și/sau 5'-fosfogluclid sunt prezente în acizii nucleici precum și într-o serie de compuși nucleotidici: cAMP, coenzima A, PAPS, etc., în timp ce legătura 2'-fosfogluclid este mult mai rară: a fost găsită, în natură, în constituția NADPH (vezi Cap REACTIVI NATURALI SPECIALI) dar apar de asemenea prin hidroliza chimică a acizilor ribonucleici.

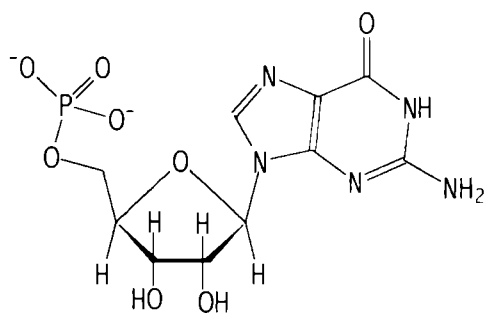
Structura nucleotidelor mai cunoscute este următoarea:



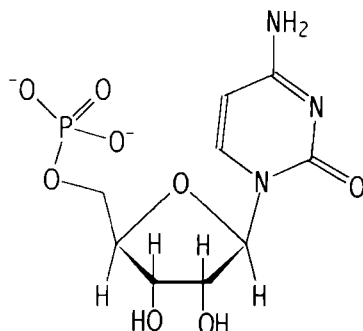
Adenozin 5'-monofosfat (AMP)



Uridin 5'-fosfat (UMP)



Guanozin 5'-fosfat  
(GMP)



Citidin 5'-fosfat (CMP)

***O serie de argumente privind nomenclatura, structura, aspecte configuraționale și conformaționale, precum și producerea nucleotidelor, sunt prezentate în „Chimia Bioorganică” (v. Bibliografia).***

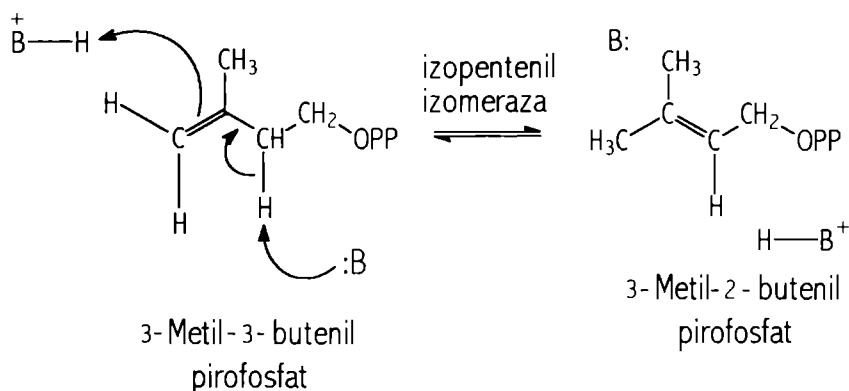
#### Probleme

Indicați reacțiile ce au loc prin oxidarea nucleotidelor de mai sus cu acid periodic.

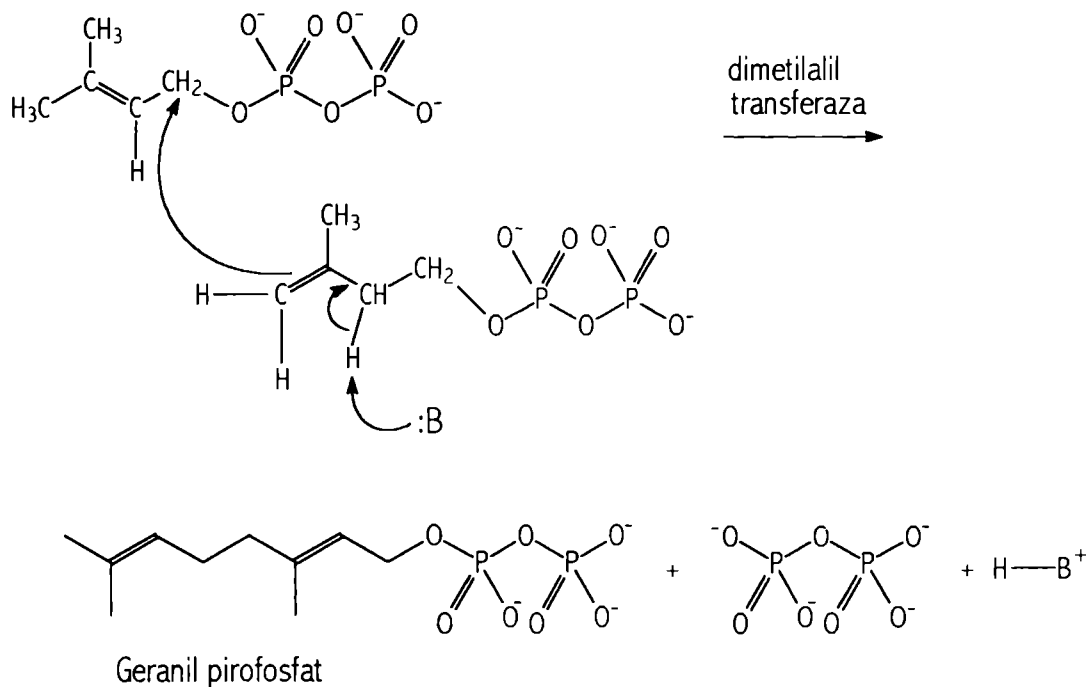
## 6.STEREOCHIMIA IZOPRENOIDELOR ȘI STEROIZILOR

### 6.1.IZOPRENOIDE

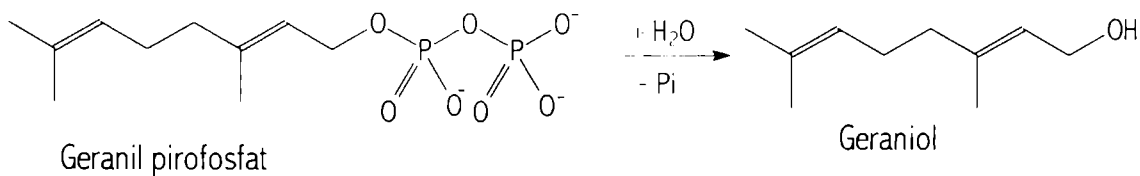
Elementul de construcție fundamental pentru biosinteza terpenelor și terpenoidelor este 3-metil-3-butenil pirofosfatul. Cei cinci atomi de carbon ai acestui compus constituie sursa de unități izoprenice pentru toate izoprenoidele. În cursul izomerizării enzimatice a 3-metil-3-butenil pirofosfatului la 3-metil-2-butenil pirofosfat, au loc următoarele reacții: protonarea unui atom de carbon hibridizat  $sp^3$  și deprotonarea carbocationului la alt atom pentru a rezulta compusul nesaturat izomer:



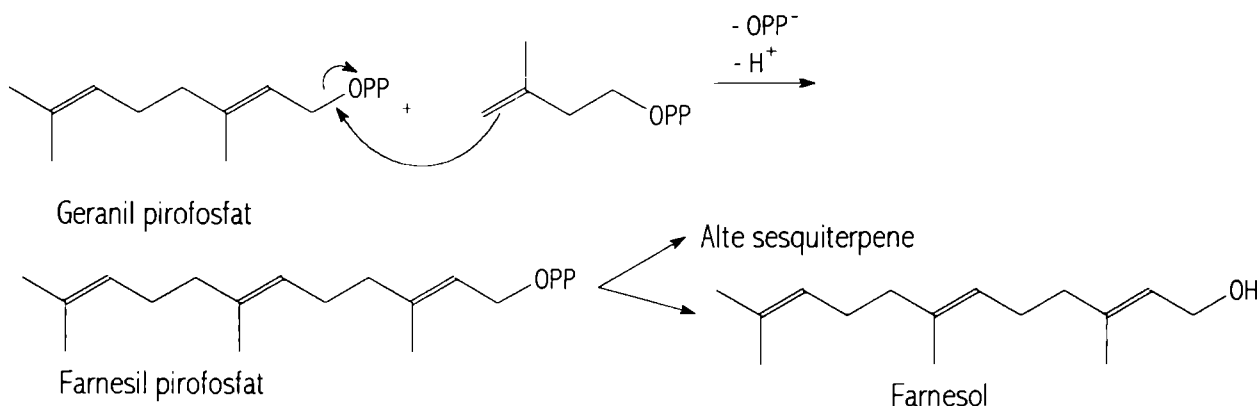
Gruparea pirofosfat este o grupare pe care se bazează foarte multe reacții chimice din natură. În reacțiile de biosinteză, gruparea pirofosfat funcționează ca o grupare de eliminare (*leaving group*). Legătura dublă din izopentenil pirofosfat servește ca reactant nucleofil pentru a deplasa anionul pirofosfat din dimetilalil pirofosfat, cu pierderea simultană a unui proton pentru a crea o nouă legătură dublă:



Geranil pirofosfatul este precursorul monoterpenelor; de ex hidroliza geranil pirofosfatului dă geraniol:

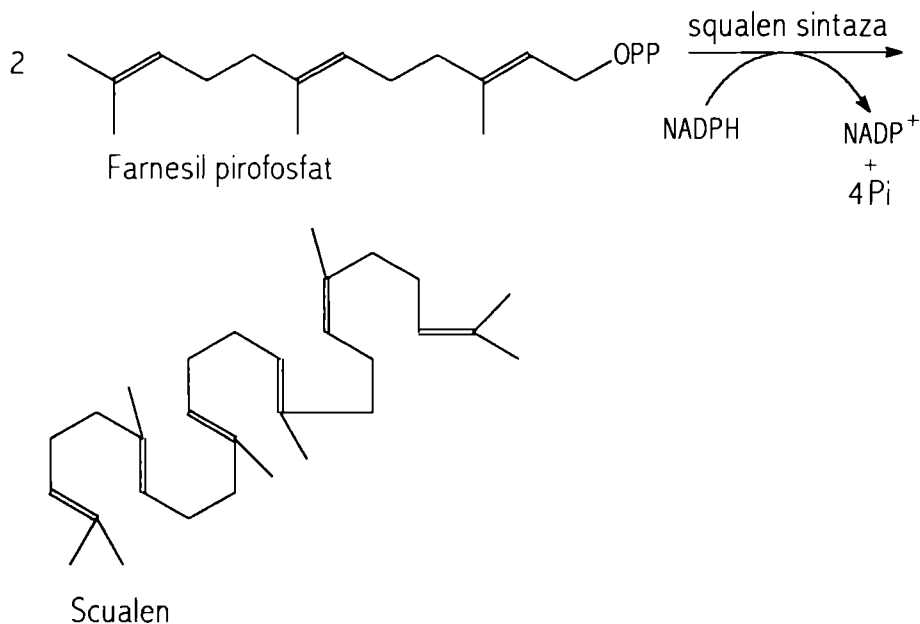


Geranyl pirofosfatul se poate de asemenea condensa cu 3-metil-3-butenil pirofosfatul pentru a da farnesil pirofosfat, precursorul terpenoidelor:



Farnesolul a fost izolat din uleiul unor plante (*Hibiscus abelmoschus*); el are mirosul florilor plantei *Convallaria majalis*. Farnesolul are și funcția de hormon la anumite insecte în sensul că inițiază transformarea larvei în crisalidă și apoi în insectă.

Cuplarea reducătoare, coadă la coadă, a două molecule de farnesil pirofosfat duce la scualen:



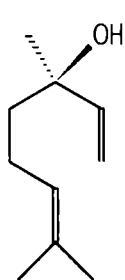
Scualenul a fost izolat din uleiul provenit din ficat de rechin (*Squalus aquanthias*); este precursorul colesterolului și al altor steroizi, dar la această specie joacă și un rol în reglarea densității corporale (fiind mai ușor decât apa). Karrer și Ruzicka au presupus că scualenul este un precursor (indirect) al colesterolului chiar înainte de introducerea izotopilor marcați în biochimie. Ei au observat, pe de o parte, că scualenul se găsește în materia insaponificabilă a celulelor animale iar pe de altă parte că administrarea scualenului în dieta animalelor de laborator ducea la creșterea cantității de colesterol în ficat. Demonstrarea definitivă a relației

metabolice dintre scualen și colesterol a fost efectuată prin studii cinetice de încorporare a izotopilor în scualen și colesterol și prin analiza colesterolului format plecând de la scualen marcat prin sinteză chimică.

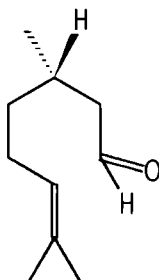
O particularitate remarcabilă a biosintezei colesterolului constă în stereochemia căilor de biosinteză: au fost observate 14 "ambiguități stereochemice", adică 14 etape în care procesul respectiv ar putea evolua în una din două căi posibile.

**Fitolul.** Fitolul este un diterpenoid nesaturat cu formula moleculară  $C_{20}H_{40}O$ , având molecula formată din patru resturi izopren. Se găsește în molecula clorofilei sub formă de ester, din care este eliberat fie prin hidroliză chimică fie în cursul digestiei țesuturilor vegetale. Fitolul intră deasemenia în constituția vitaminei E și a vitaminei K (v. acolo).

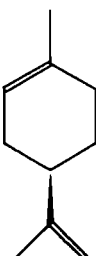
**Alte izoprenoide importante** sunt: (R)-(-)-linalool, (R)-(-)-citronelal, (R)-(+)-limonen, (+)-camfor:



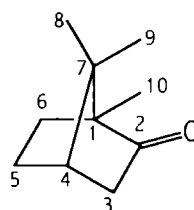
(R)-(-)-linalool



(R)-(-)-citronelal

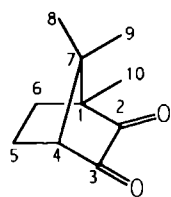


(R)-(+)-limonen

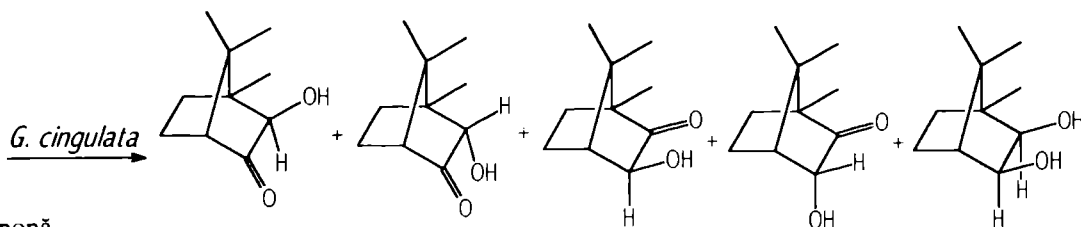


(+)-camfor

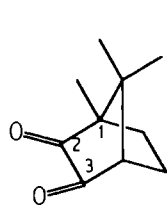
**Compuși diizoprenici: derivați ai camforchinonci.** Agentul patogen vegetal *Glomerella cingulata* a redus cu înaltă stereoselectivitate (+)-camforchinona la (+)-2-endo 3-exo 2,3-diol; (-)-camforchinonă a fost redusă în aceleași condiții cu înaltă stereo- și enantioselectivitate la (+)-2-endo 3-exo 2,3-diol:



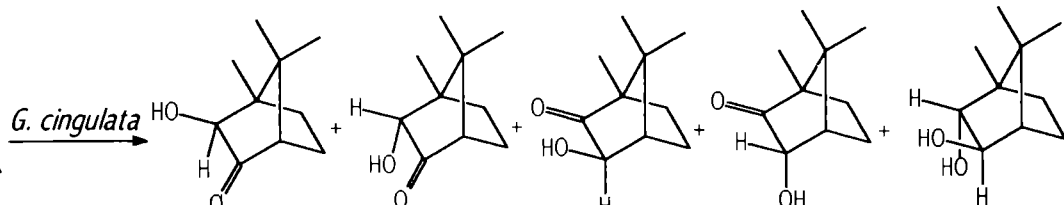
(+)-Camforchinonă



(+)- (1S,2R,3S)-  
Camfandiol

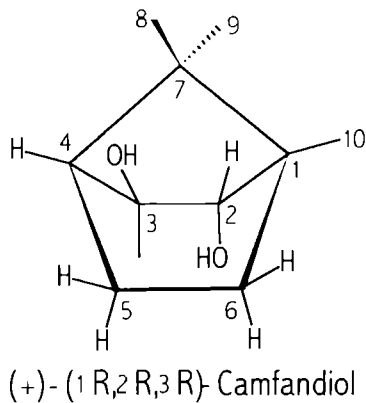
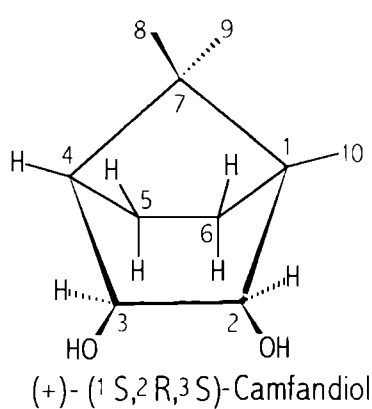


(-)-Camforchinonă



(+)- (1R,2R,3R)-  
Camfandiol

O altă reprezentare a celor doi compuși este următoarea:



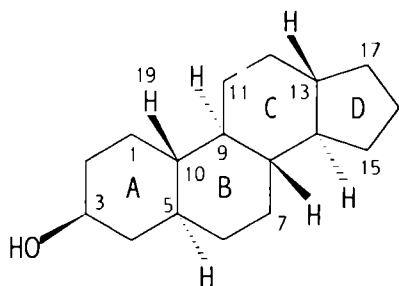
Câteva caracteristici RMN <sup>1</sup>H și RMN <sup>13</sup>C ale produșilor de reacție sunt prezentate în Tabelul 8; rezultă puterea de rezoluție remarcabilă a acestei metode în sensul că prin intermediul ei se poate distinge între diastereoizomeri. Un caz la fel de ilustrativ îl constituie izomerii optici ai sfingozinei (v. la Bibliografie „GLICOLIPIDELE”).

Tabelul 8. Caracteristici RMN <sup>1</sup>H și RMN <sup>13</sup>C a doi diastereoizomeri ai camfandiolului.

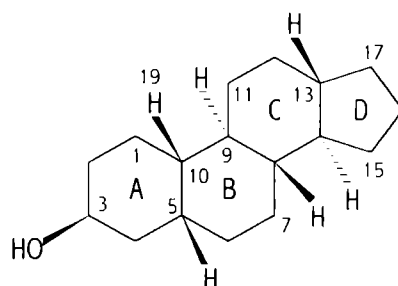
| RMN <sup>1</sup> H                                               |                              | RMN <sup>13</sup> C |                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|
| δ                                                                | Semnificație, caracteristici | δ                   | Semnificație, caracteristici |
| 0,80                                                             | 3H, H-9                      | 79,9                | d, C-2                       |
| 0,80                                                             | 1H, m, H-6-endo              | 76,2                | d, C-3                       |
| 0,85                                                             | 1H, m, H-5-endo              | 51,5                | d, C-4                       |
| 0,94                                                             | 3H, s, H-10                  | 48,8                | s, C-7                       |
| 1,11                                                             | 3H, s, H-8                   | 46,43               | s, C-1                       |
| 1,40                                                             | 1H, m, H-6-exo               | 33,1                | t, C-6                       |
| 1,60                                                             | 1H, m, H-5-exo               | 24,1                | t, C-5                       |
| 1,70                                                             | 1H, d, J=4,7 Hz, H-4         | 21,8                | q, C-9                       |
| 3,51                                                             | 1H, d, J=7,0 Hz, H-2         | 21,0                | q, C-8                       |
| 3,84                                                             | 1H, d, J=7,0 Hz, H-3         | 11,1                | q, C-10                      |
| Caracteristici RMN <sup>1</sup> H și RMN <sup>13</sup> C ale ... |                              |                     |                              |
| RMN <sup>1</sup> H                                               |                              | RMN <sup>13</sup> C |                              |
| δ                                                                | Semnificație, caracteristici | δ                   | Semnificație, caracteristici |
| 0,85                                                             | 3H, s, H-8                   | 86,1                | d, C-2                       |
| 0,88                                                             | 3H, s, H-10                  | 84,6                | d, C-3                       |
| 1,07                                                             | 3H, s, H-9                   | 52,5                | d, C-4                       |
| 1,17                                                             | 1H, m, H-5-endo              | 50,3                | s, C-7                       |
| 1,19                                                             | 1H, m, H-6-exo               | 47,2                | s, C-1                       |
| 1,66                                                             | 1H, m, J=4,7 Hz, H-4         | 25,4                | t, C-6                       |
| 1,72                                                             | 1H, m, H-6-endo              | 25,1                | t, C-5                       |
| 1,72                                                             | 1H, m, H-5-exo               | 21,0                | q, C-8                       |
| 3,54                                                             | 1H, d, J=2,5 Hz, H-3         | 19,3                | q, C-9                       |
| 3,96                                                             | 1H, d, J=2,5 Hz, H-2         | 12,9                | q, C-10                      |

## 6.2.COMPUȘI STEROIZI

Compușii steroizi sunt derivați funcționali ai perhidrociclopentenofenantrenului; acest compus conține șase atomi de carbon asimetrici, prin urmare prezintă  $2^6 = 64$  izomeri. Existența acestor izomeri se datorează alternativei  $\alpha, \beta$  a modurilor de legare a substituenților – atomi de carbon, atomi de hidrogen sau grupări funcționale – pe inelele cicloalcanice; dintre cei 64 de izomeri cei mai studiați sunt următorii:



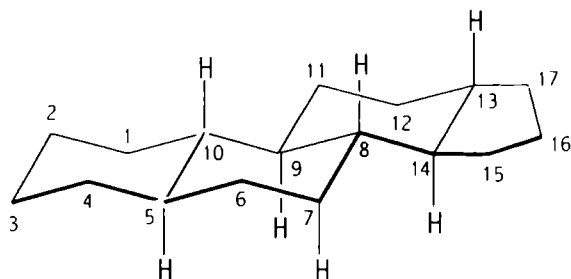
Perhidrociclopentenofenantren  
(izomer 5 $\alpha$ )



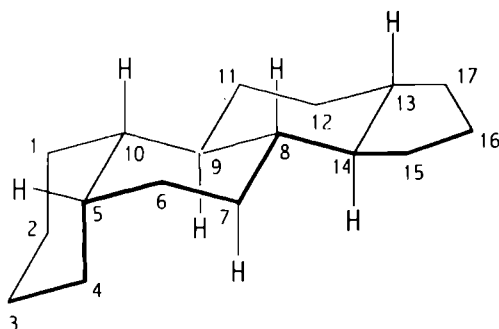
Perhidrociclopentenofenantren  
(izomer 5 $\beta$ )

După cum se poate observa, cei doi izomeri sunt diastereoizomeri; în izomerul 5 $\alpha$ , inelul B este legat la inelul A prin două legături trans în timp ce în izomerul 5 $\beta$ , legătura respectivă este cis; ambii alcani se regăsesc în constituția unor compuși naturali (v. mai jos).

Ilustrarea celor doi cicloalcani prin structuri de tip scaun relevă noi aspecte ale modului de legare a inelului B la inelul A: în izomerul 5 $\alpha$  prin două legături ecuatoriale iar în izomerul 5 $\beta$  printr-o legătură axială și una ecuatorială:



Perhidrociclopentenofenantren  
(izomer 5 $\alpha$ )



Perhidrociclopentenofenantren  
(izomer 5 $\beta$ )

### 6.2.1.CLASIFICAREA COMPUȘILOR STEROIZI

Două criterii de clasificare a hormonilor steroizi sunt:

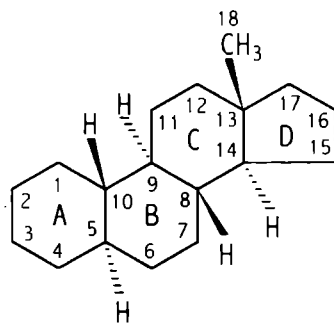
- după numărul atomilor de carbon;
- după funcțiile biochimice și fiziologice.

#### 6.2.1.1.CLASIFICAREA STEROIZILOR DUPĂ NUMĂRUL DE ATOMI DE CARBON

Clasificarea compușilor steroizi după numărul atomilor de carbon din moleculă are un caracter relativ datorită numărului mare de centre chirale din molecula alcanilor de referință. Această clasificare se bazează îndeosebi pe egalitatea numărului de atomi de carbon; bazele biochimice ale acestei clasificări sunt, deasemenea, importante. Vom discuta în continuare câteva exemple dar lista trebuie extinsă pe măsură ce sunt descoperiți alți steroizi.

## ESTRAN

Estranul, hidrocarbura de referință pentru hormonii estrogeni, are formula moleculară  $C_{18}H_{30}$ , ceea ce denotă existența a patru inele în molecula compușilor din acest grup:

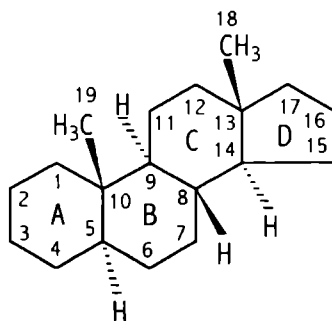


Estran

Reducerea energetică exhaustivă cu hidrogen în prezență de catalizatori a hormonilor estrogeni duce la doi estrani diastereoizomeri: compusul cu structura de mai sus și izomerul său optic în care legătura dintre inelele A și B este cis (v. mai departe).

## ANDROSTAN

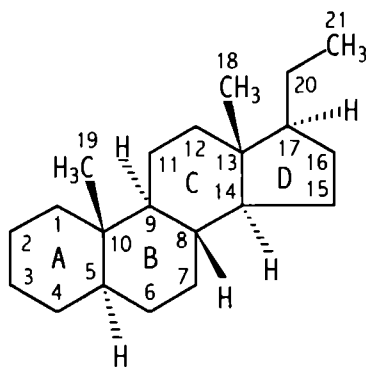
Androstanul, hidrocarbura de referință pentru hormonii androgeni, are formula moleculară  $C_{19}H_{32}$ , prin urmare conține patru inele:



Androstan

## PREGNAN

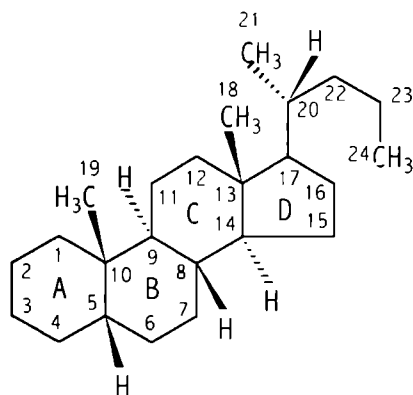
Pregnanul, hidrocarbura de bază pentru hormonii gestageni și pentru hormonii glucocorticoizi, are formula moleculară  $C_{21}H_{36}$ , prin urmare conține patru inele:



Pregnan

## COLAN

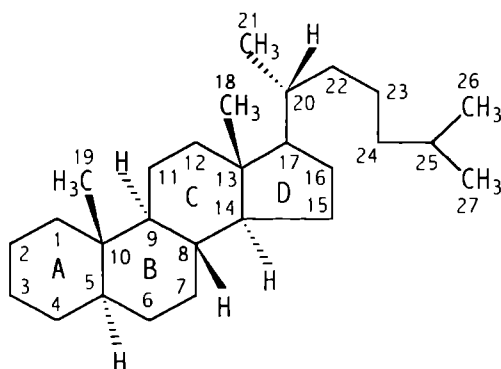
Colanul, hidrocarbura fundamentală pentru înțelegerea structurii acizilor biliari, are formula moleculară  $C_{24}H_{42}$  și structura de mai jos; de remarcat că legătura dintre inelele A și B este cis:



Colan

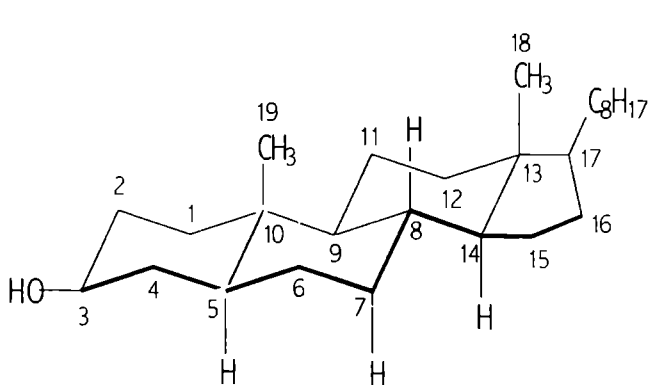
## COLESTAN

Hidrocarbura de referință pentru colesterol este colestanul, are formula moleculară  $C_{27}H_{48}$  și structura:

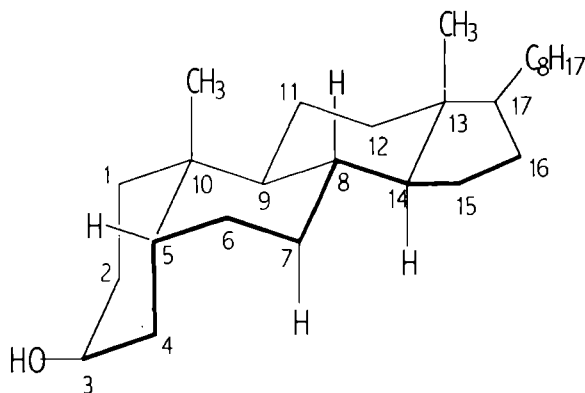


Colestan

Izomeria compușilor steroizi prezintă o diversitate remarcabilă; frecvent întâlnită este izomeria dependentă de modul de legare a inelului B la inelul A: trans, ca de ex în molecula colestanolului ( $5\alpha$ -colestanol), sau cis, ca de ex în acizii biliari sau în  $\beta$ -coprostanol ( $5\beta$ -colestanol):



Colestanol



Coprostanol

## 6.2.1.2. CLASIFICAREA STEROIZILOR DUPĂ FUNCȚIILE BIOCHIMICE ȘI FIZIOLOGICE

Clasificarea compușilor steroizi după funcțiile biochimice și fiziologice este următoarea:

- colesterolul;
- intermediari de biosinteză ai colesterolului;
- precursorii vitaminei D;
- hormonii androgeni;
- hormonii estrogeni;
- hormonii gestageni;
- hormonii glucocorticoizi;
- hormonii mineralocorticoizi;
- acizii biliari;

Un rol aparte joacă hormonii insectelor.

De regulă, compușii steroizi nu suferă în mod direct reacția Malaprade ci numai în urma unor reacții de hidroxilare; regula respectivă prezintă și excepții (v. mai jos).

### SPECTROSCOPIA COLESTEROLULUI ȘI A ALTOR STEROIZI

Structura colesterolului a fost tratată în "Chimia Bioorganică" (v. bibliografia); în lucrarea de față vor fi adăugate niște completări legate de aspectele configuraționale; o serie de informații legate de structura colesterolului au provenit din spectroscopie.

### SPECTRELE IR ALE UNOR COMPUȘI HIDROXILAȚI

Cea mai importantă bandă de absorbție în spectrele IR a compușilor hidroxicici este frecvența de întindere a grupării hidroxil. În soluții diluate unde numărul de legături de hidrogen este relativ scăzut absorbția este situată în domeniul  $3640-3610\text{ cm}^{-1}$ . De cele mai multe ori însă, ea este prezentă ca o bandă intensă, largă, în domeniul  $3600-3200\text{ cm}^{-1}$ , indicând prezența unei grupări hidroxil implicată într-o legătură de hidrogen. Spectrele în IR ale alcoolilor n-butilici și sec-butilici prezintă următoarele semnale. În fiecare compus, banda intensă, largă, care apare la cea mai înaltă frecvență, este banda de întindere a grupării hidroxil. Alte benzi care pot fi identificate sunt benzile de întindere ale legăturii carbon-hidrogen, prezente în regiunea de  $2900\text{ cm}^{-1}$ , caracteristice legăturilor carbon-hidrogen de tip alcan. Prezența unor asemenea legături este confirmată prin absorbția în jurul valorii de  $1400\text{ cm}^{-1}$ , unde absorb vibrațiile de îndoire pentru asemenea legături. Există de asemenea benzi intense în regiunea de  $1080-1300\text{ cm}^{-1}$ , care sunt de atribuite vibrațiilor de întindere pentru legătura simplă carbon-hidrogen.

Benzile care au fost evidențiate mai sus sunt cele mai importante din cadrul spectrului. Există multe benzi care nu pot fi atribuite unei vibrații simple oarecare a moleculei. Ele sunt rezultatul combinării vibrațiilor, adică constituie supratonurile benzilor. Ele sunt, totuși, caracteristice pentru fiecare moleculă, și pot fi folosite pentru identificarea sa. Este notabil faptul că în timp ce spectrele celor doi alcooli arată destul de asemănătoare în domeniul  $4000-1400\text{ cm}^{-1}$ , sub această frecvență, în regiunea amprente, ele sunt individualizate ca aspect. Dacă am avea un spectru aparținând unui alcool necunoscut, cu structură similară unuia dintre cei doi alcooli, compusul respectiv ar fi identificat cu ușurință.

Spectrul IR al colesterolului, un compus în care gruparea hidroxil are o pondere cantitativă relativ scăzută, prezintă următoarele semnale. Este prezentă absorbția grupării hidroxil la  $3400$

$\text{cm}^{-1}$  și frecvența de întindere a legăturii simple carbon-oxigen la  $1060\text{ cm}^{-1}$ . Pe de altă parte, legătura dublă carbon-carbon, deși prezentă în moleculă, nu este ușor detectabilă. Legătura dublă, fiind integrată într-o moleculă complexă, nu suferă o schimbare apreciabilă a

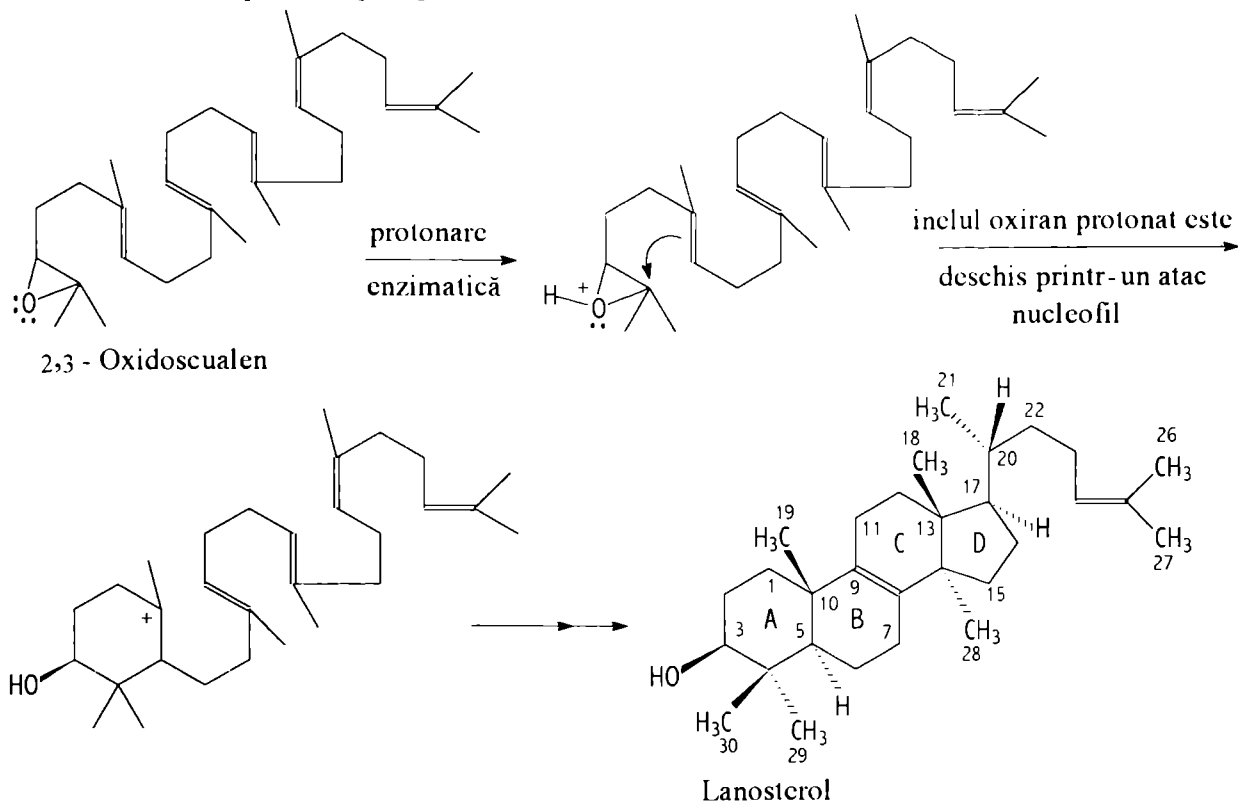
momentului său de dipol datorită întinderii, de aceea intensitatea benzii sale de absorbție este slabă. Prezența sa nu poate fi determinată pe baza spectrului.

## SPECTRUL RMN AL COLESTEROLULUI ȘI A ALTOR STEROIZI

Spectrul RMN  $^{13}\text{C}$  al colesterolului a arătat că 26 din cei 27 atomi de carbon din moleculă dau naștere la benzi de absorbție distincte. Atomul de carbon la care este legată gruparea hidroxil (71,0 ppm) și atomii de carbon hibridizați  $sp^2$  aparținând legăturii duble (120,9 și 141,7 ppm) sunt foarte ușor detectabili. Așa cum se poate observa, spectrele  $^{13}\text{C}$ -RMN ale moleculelor de complexitate mai înaltă pot fi bogate în informații structurale. Deplasări chimice pentru diferiți atomi sunt redată în Tabelul 9. Așa cum o demonstrează primele trei exemple din tabel, un atom de carbon substituit mai puternic are de obicei o deplasare chimică mai înaltă decât unul mai slab substituit cu o vecinătate asemănătoare. Valorile date în tabel trebuie aplicate cu prudență, și doar în urma considerării tuturor informațiilor disponibile.

### 6.2.2.INTERMEDIARI DE BIOSINTEZĂ AI COLESTEROLULUI

Printre cei mai studiați intermediari de biosinteză ai colesterolului de la scualen sunt: lanosterolul, zimosterolul, 7-dehidrodesmosterolul și desmosterolul. Intermediarul critic în conversia scualenului la scheletul steroidic este un oxiran, scualen-2,3-oxidul, care este transformat de către enzime în lanosterol, un alcool steroidic izolat din grăsimea lăunii de oaie. Reacții similare de ciclizare au loc în laborator cu catalizatori acizi Lewis sau acizi Brønsted-Lowry. Se crede că molecula de scualen este pliată într-o conformație care permite legăturilor duble să reacționeze succesiv ca reactanți nucleofili cu un centru cationic atunci când molecula se ciclizează. Gruparea fugace care inițiază procesul este atomul de oxigen al inelului oxiran protonat sau complexat într-o manieră care îi mărește fugacitatea. Oxiranii, fiind înle tensionate, sunt reactivi față de nucleofili, în special în sisteme în care atomul de oxigen dezvoltă o sarcină pozitivă prin protonare.



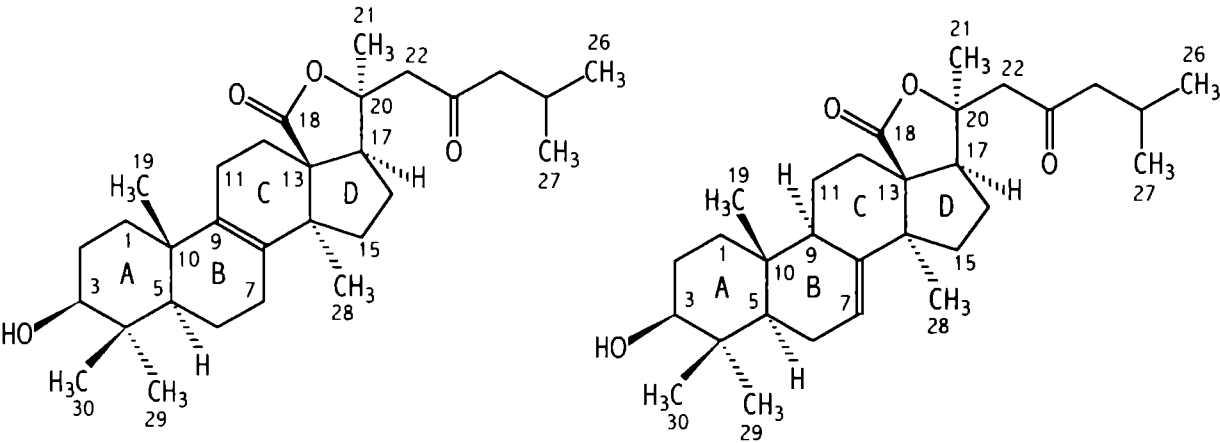
Are loc o succesiune de reacții care începe cu oxidul de scualen, urmează formarea sistemului inelar tetraciclic și deplasările ulterioare ale 1,2-hidurii și 1,2-metil care trebuie să aibă loc

pentru a converti scheletul la lanosterol. Întregul proces, catalizat de către o enzimă, are loc cu o stereochemie precisă. Etapele individuale ale transformării, sunt familiare ca reacții de carbocation tipice. Un centru carbocationic, odată ce este generat, se comportă ca un acid Lewis față de

Tabelul 9. Deplasările chimice pentru atomii de carbon în cadrul spectrelor <sup>13</sup>C-RMN.

| Tipul de atom de carbon          | Deplasările chimice (în ppm) downfield de la TMS |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|
| $\text{RCH}_2\text{CH}_3$        | ~13-16                                           |
| $\text{RCH}_2\text{CH}_2$        | ~16-25                                           |
| $\text{R}_3\text{CH}$            | ~25-38                                           |
| $\text{CH}_3\text{CR}=\text{O}$  | ~30                                              |
| $\text{CH}_3\text{COR}=\text{O}$ | ~20                                              |
| $\text{RCH}_2\text{Cl}$          | ~40-45                                           |
| $\text{RCH}_2\text{Br}$          | ~28-35                                           |
| $\text{RCH}_2\text{NH}_2$        | ~37-45                                           |
| $\text{RCH}_2\text{OH}$          | ~50-64                                           |
| $\text{RC}\equiv\text{CH}$       | ~67-70                                           |
| $\text{RC}\equiv\text{CH}$       | ~74-85                                           |
| $\text{RCH}=\text{CH}_2$         | ~115-120                                         |
| $\text{RCH}=\text{CH}_2$         | ~125-140                                         |
| $\text{RC}\equiv\text{N}$        | ~117-125                                         |
| $\text{ArH}$                     | ~125-150                                         |
| $\text{RCOR}'=\text{O}$          | ~170-175                                         |
| $\text{RCOH}=\text{O}$           | ~177-185                                         |
| $\text{RCH}=\text{O}$            | ~190-200                                         |
| $\text{RCCH}_3=\text{O}$         | ~205-210                                         |

NOTĂ.Din castravetele de mare, *Cucumaria echinata*, au fost obținute mai multe terpenoide (cucumechinoli), structura a două dintre acestea fiind prezentată mai jos:

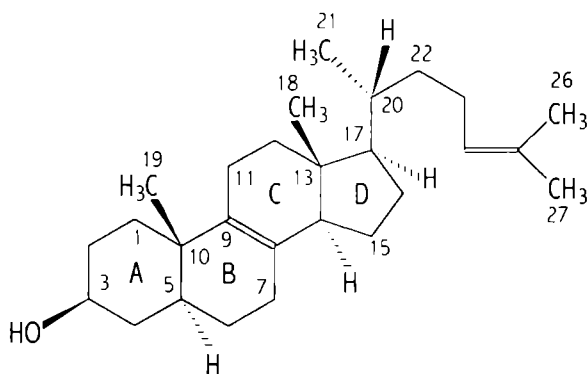


Ambele terpenoide au ca structură de bază hidrocarbura numită holostan; după cum se observă, ambele terpenoide sunt nesaturate: în primul, legătura dublă se plasează între aceeași atomi de carbon ca în lanosterol iar în celălalt între atomii de carbon C-7 și C-8, într-o manieră identică cu legătura dublă din 7-dehidrocolesterol. Prezența legăturilor duble se observă cu precizie în spectrul RMN <sup>13</sup>C, prin comparație cu un compus saturat.

electronii  $\pi$  ai unei legături duble adiacente, care la rândul ei crează un nou centru cationic, astfel încât ciclizarea progresează. Produsul inițial de ciclizare este un cation care diferă de lanosterol în privința plasării celor două grupări metil. Legătura dublă este creată în inelul B printr-o serie de 1,2-deplasări care conduc la apariția unui cation terțiar care suferă reacția de deprotonare finală

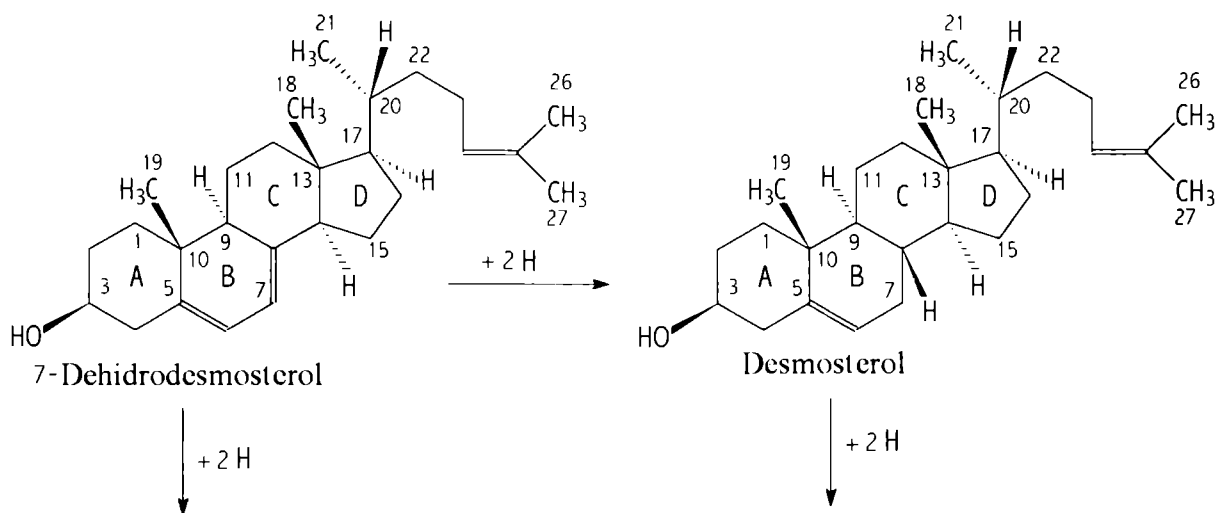
Scualenul este precursorul biologic al multor triterpenoide. Importanți printre aceștia sunt steroizii, inclusiv colesterolul. În timpul conversiei biologice a lanosterolului la colesterol au loc următoarele reacții: trei grupări metil sunt eliminate oxidativ în prezența NADPH, catena laterală este redusă până la saturare, poziția legăturii duble interne este schimbată. Nu sunt cunoscute detaliile exacte ale acestor transformări. Este posibil să fie implicată mai mult de o singură cale. S-a dovedit, printr-o serie de experimente, că lanosterolul este convertit la colesterol de către enzimele din ficat. De exemplu, dacă lanosterolul marcat cu  $^{14}\text{C}$  este incubat cu celule din ficatul unui șobolan, se recuperează colesterolul coținând radioactivitate.

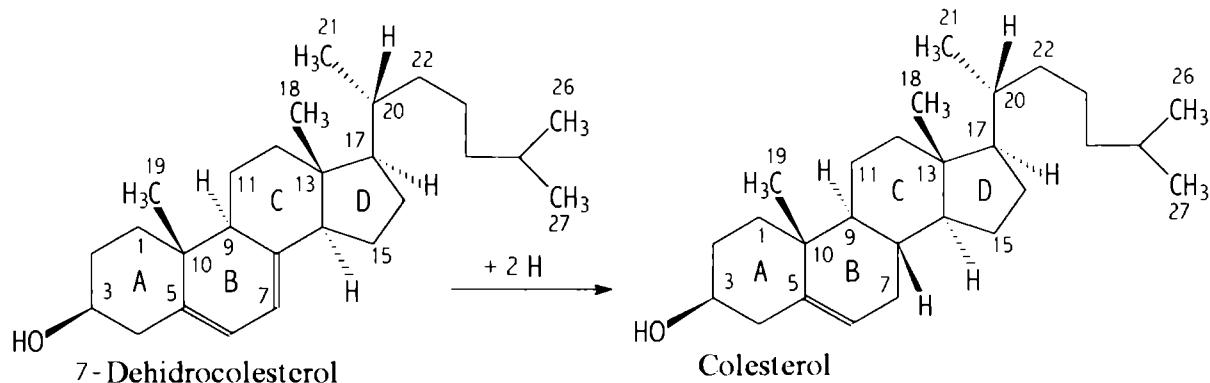
Un intermediar de biosinteză între lanosterol și colesterol este zimosterolul; cei doi steroizi posedă același număr de atomi de carbon dar zimosterolul are catena laterală nesaturată iar legătura dublă intrainelară este plasată diferit:



Zimosterol

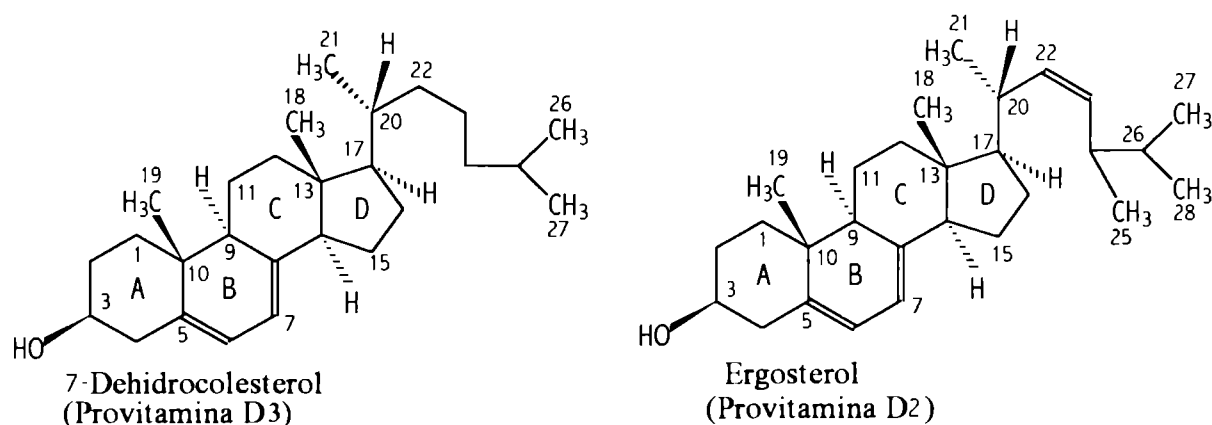
Zimosterolul se transformă în 7-dehidrodesmosterol, prin dehidrogenare și migrarea legăturilor duble. 7-Dehidrodesmosterolul este precursor atât pentru desmosterol cât și pentru 7-dehidrocolesterol; ultimii doi steroli sunt precursorii direcți ai colesterolului:





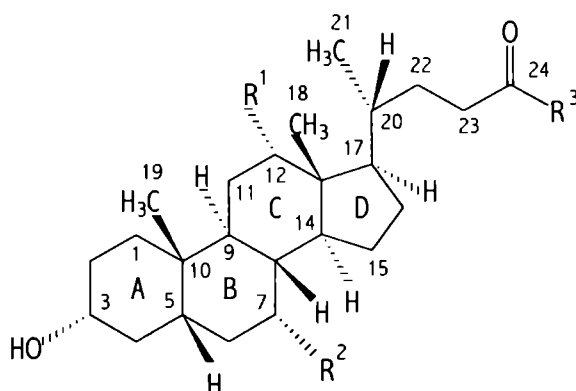
### 6.2.3. PROVITAMINA D

Doi compuși steroidi constituie provitamina D: 7-dehidrocolesterolul (provitamina D3) și ergosterolul (provitamina D2); primul este și un intermediar al biosintezei colesterolului (v. mai sus):



### 6.2.4. ACIZII BILIARI

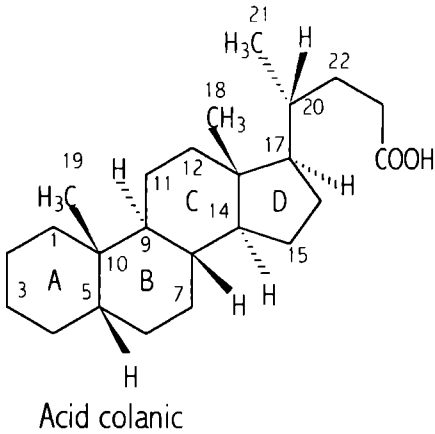
Structura celor opt acizi biliari este redată cu ajutorul formulei generale de mai jos și a Tabelului 10. După cum se observă, sistemul inelar este saturat iar inelul B este legat la inelul A printr-o legătură cis ca în coprostanol (legătură 5β, v. mai sus):



Tabelul 10.Acizii biliari (v. formula precedentă) (se observă legătura cis dintre inelele A și B).

| R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                         | Acid biliar               |
|----------------|----------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|
| OH             | OH             | OH                                                     | Acid colic                |
| OH             | OH             | NH-CH <sub>2</sub> -COOH                               | Acid glicocolic           |
| OH             | OH             | NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H | Acid taurocolic           |
| H              | OH             | OH                                                     | Acid chenodeoxicolic      |
| H              | OH             | NH-CH <sub>2</sub> -COOH                               | Acid glicochenodeoxicolic |
| H              | OH             | NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -SO <sub>3</sub> H | Acid taurochenodeoxicolic |
| OH             | H              | OH                                                     | Acid deoxicolic           |
| H              | H              | OH                                                     | Acid litocolic            |

Structura de referință pentru acizii biliari este acidul colanic.



Utilizând ca referință acidul colanic, rezultă următoarea nomenclatură pentru acizii biliari:

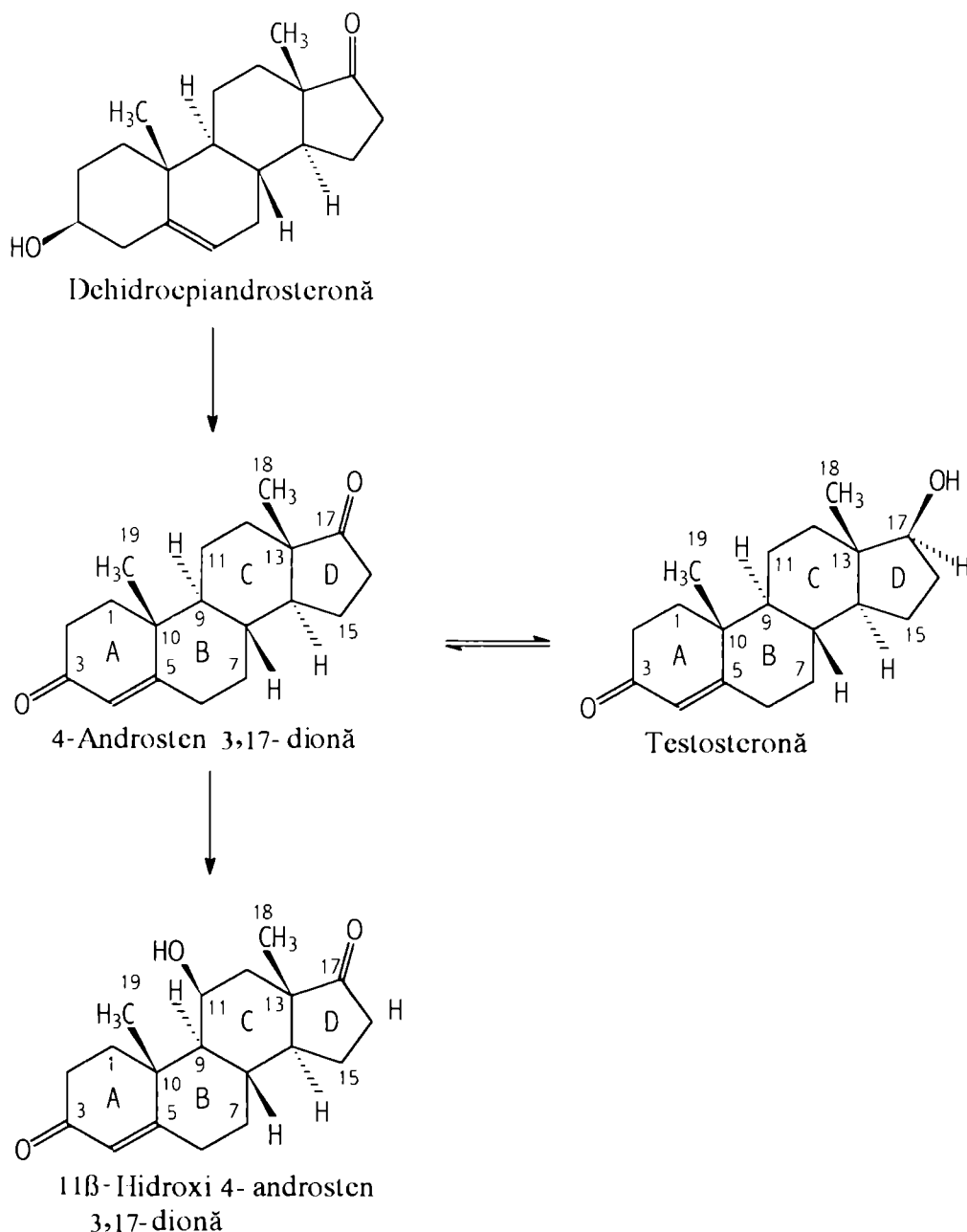
- acid colic: acid 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxicolanic;
- acid glicocolic: acid 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxicolanoil-glicocol;
- acid taurocolic: acid 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihidroxicolanoil-taurină;
- acid chenodeoxicolic: acid 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxicolanic;
- acid glicochenodeoxicolic: acid 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxicolanoil-glicocol;
- acid taurochenodeoxicolic: acid 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -dihidroxicolanoil-taurină;
- acid deoxicolic: acid 3 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihidroxicolanic;
- acid litocolic: acid 3 $\alpha$ -hidroxicolanic.

### 6.2.5.HORMONI ANDROGENI

Hormonii androgeni sunt steroizi C<sub>19</sub>; ei sunt secretați de către glandele corticosuprarenale și testicul. Principalul hormon androgen este testosterona și este secretată de către celulele interstițiale ale testiculului. Celulele interstițiale ale ovarelor și placenta sintetizează deasemenea testosteronă dar ea nu servește în acest organ decât ca precursor pentru hormonii estrogeni. Androgenii suprarenalei, sintetizați îndeosebi în zona reticulată a cortexului, au activitate mai slabă: ei sunt comuni celor două sexe. Androsterona, produs al catabolismului hepatic al testosteronei, posedă o activitate de aproximativ șase ori mai slabă decât a testosteronei.

În continuare este prezentată relația metabolică a unor hormoni androgeni; dehidroepiandrosterona este biosintetizată din colesterol *via* 17 $\alpha$ ,20-dihidroxicolesterol. 4-Androsten 3,17-diona este biosintetizată de la colesterol și pe o altă cale *via* 20,22-dihidroxicolesterol, pregnenolonă, progesteronă, 17 $\alpha$ -hidroxiprogesteronă. Mai trebuie adăugat

că enzima steroid-11 $\beta$ -hidroxilază, specifică cortexului suprarenal, acționează asupra 4-androsten 3,17-dionei ducând la 11 $\beta$ -hidroxi 4-androsten 3,17-dionă:

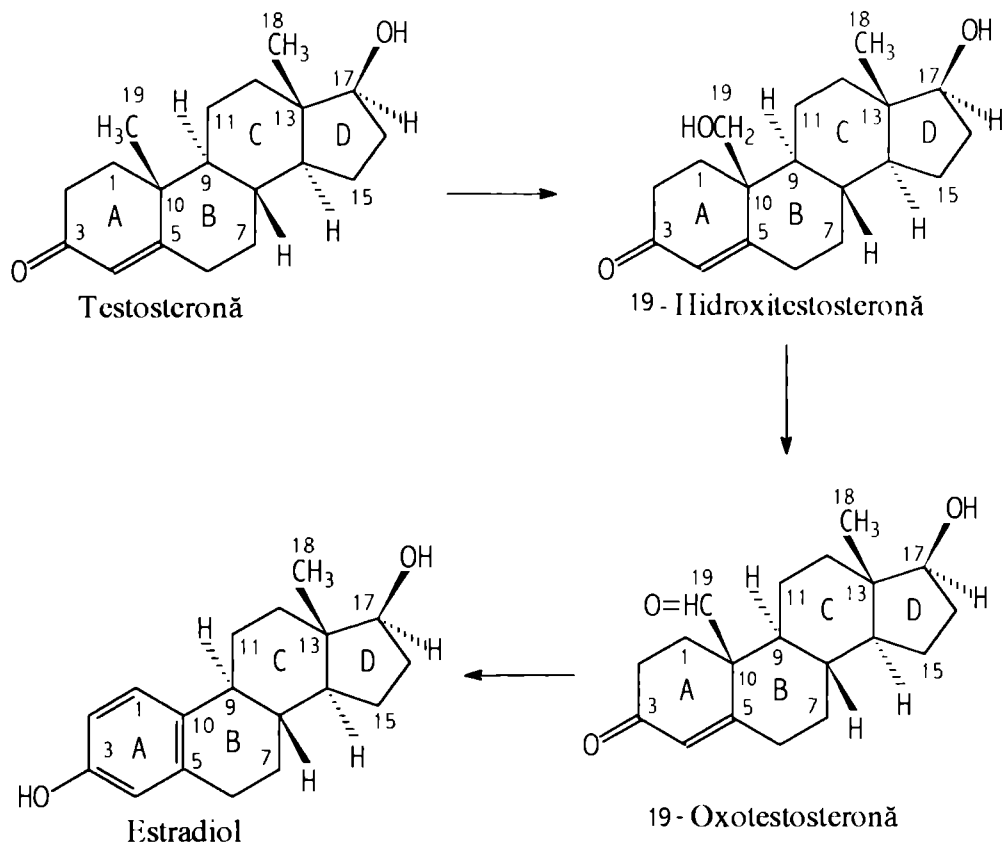


## 6.2.6.HORMONI ESTROGENI

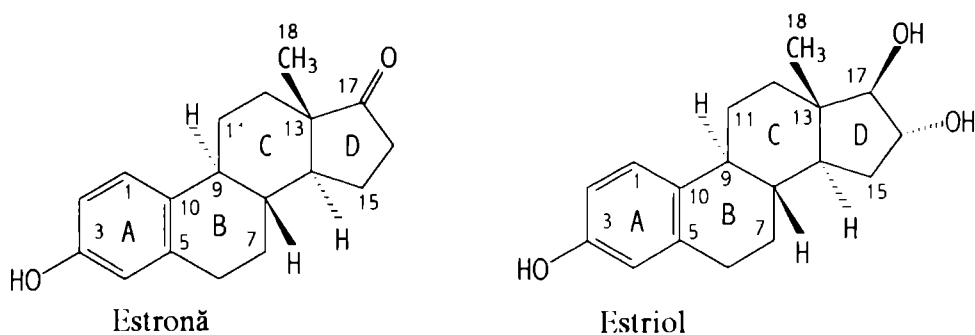
Hormonii estrogeni, 17 $\beta$ -estradiolul și estrona, se caracterizează printr-un schelet de 18 atomi de carbon și un inel aromatic, A; ei sunt prin urmare steroizi fenolici. Hormonii estrogeni sunt solubili în soluții alcaline și pe această bază pot fi separați de alți steroizi hormonal.

Biogeneza are loc îndeosebi în celulele foliculare ale ovarului, în corpul galben și în placenta care secretă mari cantități de estriol. La femeie, biogeneza trece printr-un prim maxim în momentul maturăției ovulare (a 14-a zi a ciclului menstrual) apoi, după o scădere, de un al doilea maxim care corespunde dezvoltării corpului galben. Biogeneza oscilează între 100 și 400  $\mu\text{g}/\text{zi}$  în timp ce la bărbat aceasta reprezintă mai puțin de 100  $\mu\text{g}/\text{zi}$ . Dimpotrivă, spre sfârșitul sarcinii ea poate atinge valori de 50-100 mg.

În cadrul biogenezei este esențial că testosterona și androstendiona sunt precursorii estrogenilor:



Estradiolul este cel mai activ hormon estrogen; estrona, care se găsește în echilibru cu estradiolul datorită enzimei 17 $\beta$ -hidroxisteroiddehidrogenază (dependentă de NADH), este mai puțin activă. Ficatul inactivează cei doi hormoni prin transformarea lor în estriol:

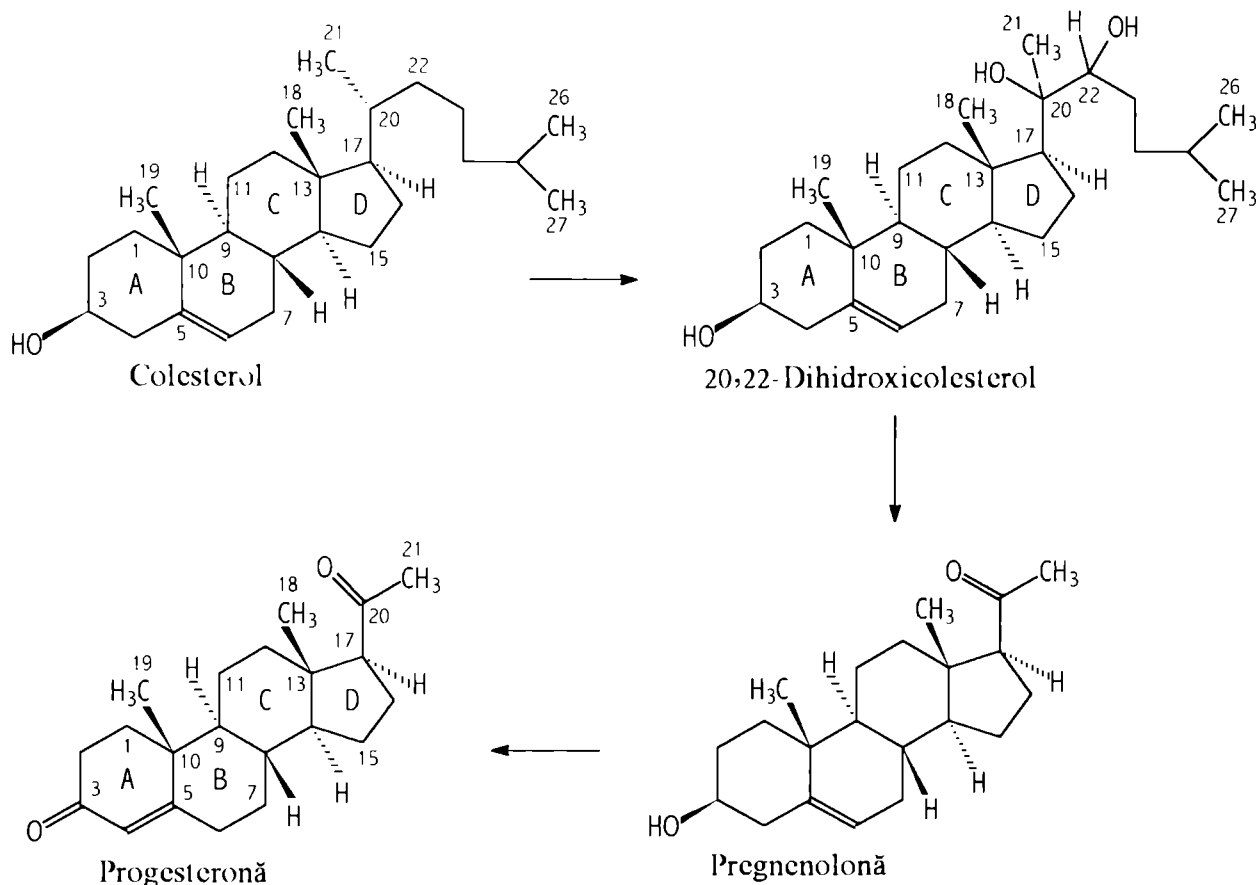


## 6.2.7. HORMONI GESTAGENI

Cel mai activ hormon gestagen este progesterona; progesterona este un metabolit comun tuturor glandelor endocrine care secretă hormoni steroizi, dar ea nu este secretată propriu-zis în sânge decât de către corpul galben și placenta, și, relativ puțin, de către glandele suprarenale. Producția de progesteronă este de aproape 0,3-1 mg /zi de către suprarenale. Corpul galben secretă 3-5 mg în perioada luteală a ciclului menstrual. Cu secreția placentară se ajunge până la 30-50 mg/zi la finele sarcinii. Progesterona este un hormon esențialmente feminin. Acțiunea hormonală a progesteronei se exercită asupra uterului pregătit de către acțiunea estrogenilor: formarea „dantelei” uterine, nidația oului, menținerea sarcinii. Are, pe de altă parte, o ușoară

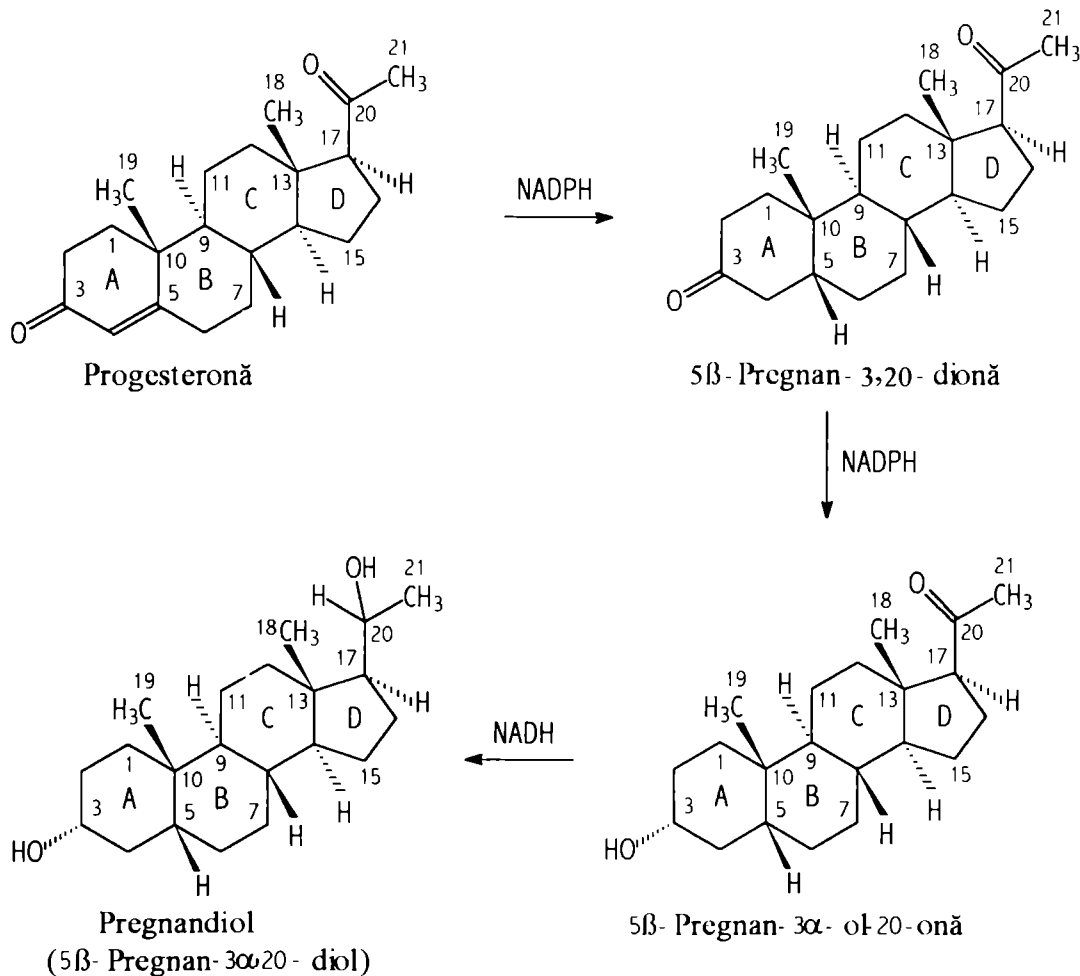
activitate cortinică (menținerea în viață a animalelor suprarenalectomizate) și androgenică (dezvoltarea caracterelor sexuale secundare la masculul castrat).

Biogeneza progesteronei, pornind de la colesterol, determină intervenția succesivă a colesterol-20,22-desmolazei, care formează pregnenolona (5-pregnen-3 $\beta$ -ol-20-onă), a 3 $\beta$ -hidroxisteroid-dehidrogenazei, care transformă funcțiunea alcool în funcțiune cetonică, și a unei izomerase care accelerează transpoziția spontană a legăturii duble din poziția 5-6 în 4-5:



Catabolismul progesteronei este foarte rapid. O parte este degradată prin pierderea catenei laterale și transformare în derivați neidentificați încă. O altă parte se depune în țesutul adipos. Însă calea catabolică principală are loc în ficat: progesterona este hidrogenată la pregnandionă de către o 4-en-steroid- $\beta$ -reductază (NADPH dependentă) care orientează hidrogenul în poziția 5 $\beta$ . O 3 $\alpha$ -hidroxisteroid-dehidrogenază (NADPH dependentă) reduce ulterior funcțiunea cetonică din poziția 3, orietând hidroxilul în situația 3 $\alpha$ . În sfârșit, pregnanolona este redusă de către o 20-hidroxisteroid-dehidrogenază la pregnandiol care constituie forma principală de eliminare (nu se formează decât cantități minime de allopregndiol și de alopregnanolonă). Pregndiolul este excretat sub formă glucuroconjugată și eliminat prin urină (0,2-2 mg /zi la bărbat și la femeie în perioada foliculară, 2 mg la femeie în perioada luteală); o parte poate fi deasemenia regăsită în bilă, dar ea este resorbită de către intestin.

Progesterona este hidroxilată în poziția 17 de către o steroid-17 $\alpha$ -hidroxilază prezentă în toate glandele cu secreție de hormoni steroizi. 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona este secretată odată cu progesterona. Catabolismul său este paralel celui al progesteronei: hidrogenări conducând la 17 $\alpha$ -hidroxipregndionă, 17 $\alpha$ -hidroxipregnanolonă și pregnantriol, care este găsit în urină sub formă glucuroconjugată.



#### 6.2.8. HORMONI MINERALOCORTICOIZI ȘI GLUCOCORTICOIZI

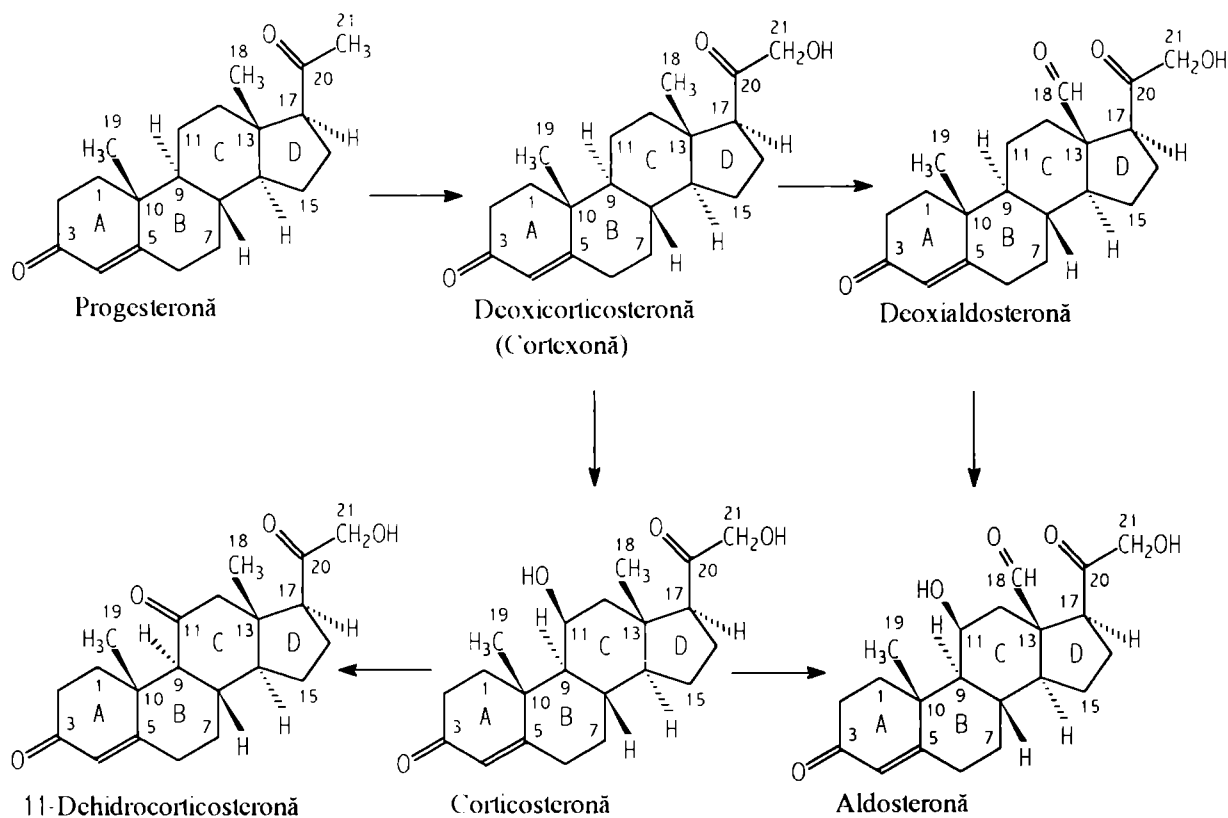
Cel mai activ hormon mineralocorticoid este aldosterona iar cel mai activ hormon glucocorticoid este cortizolul. Existența unei 21-hidroxilaze în glandele corticosuprenale explică formarea a două serii de hormoni corticosteroizi tip  $C_{21}$  având o grupare alcool primar la C-21:

- hormoni fără grupare hidroxil la C-17;
- hormoni având la C-17 o grupare hidroxil legată în  $\alpha$ .

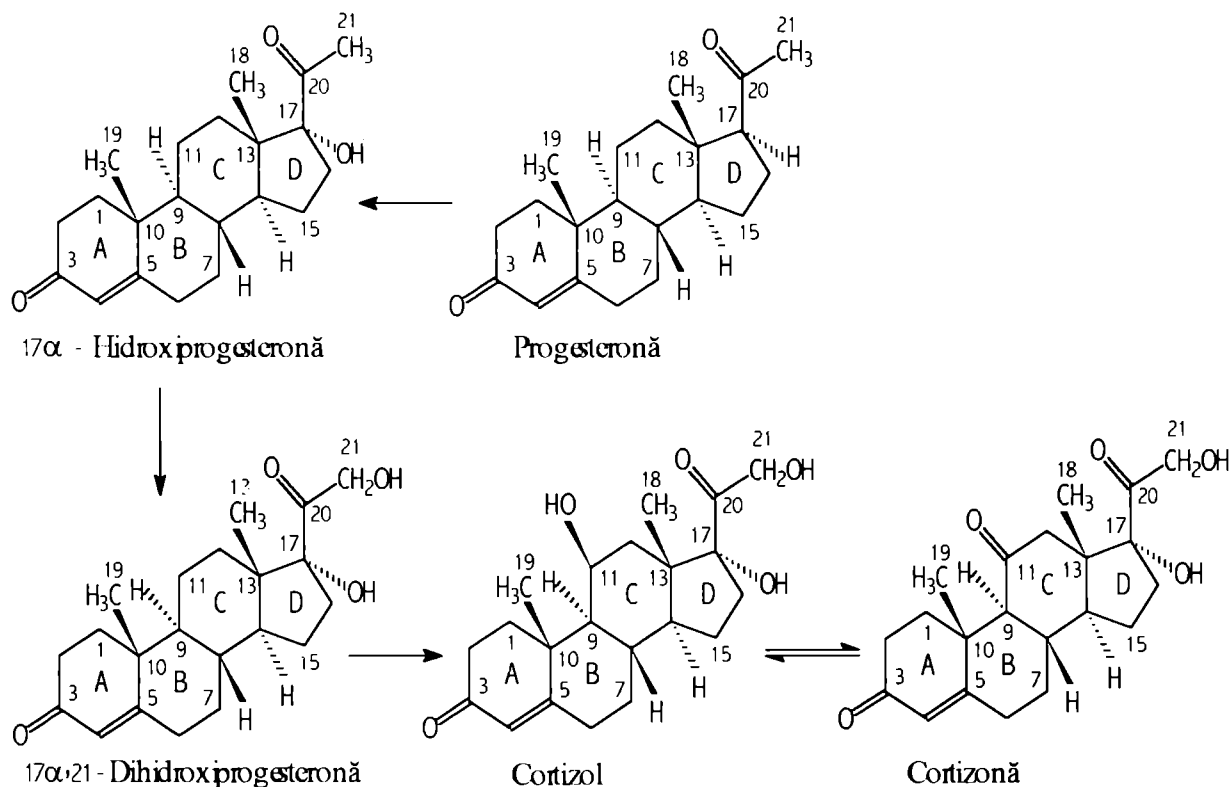
Cei mai importanți din primul grup sunt aldosterona, secretată de către zona glomerulată și capsulele suprarenale, și corticosterona, secretată de zonele fasciculată și reticulată. Acțiunea celor doi hormoni favorizează retenția sodiului, clorului și apei la nivelul rinichiului: ei cresc natriemia și scad kaliemia animalelor suprarenalectomizate; în acest sens, aldosterona este de departe cel mai activ mineralocorticosteroid. Pe de altă parte, corticosterona acționează asupra metabolismului protidoglicidic, într-o manieră asemănătoare cortizolului, principalul hormon glucocorticosteroid.

Biogeneza aldosteronei și corticosteroinei depind de două enzime: steroid 21-hidroxilaza și steroid 11β-hidroxilaza; cele două enzime sunt repartizate în toate celulele glandei corticosuprenale, în timp ce steroid 18-hidroxilaza este localizată numai în zona glomerulată. În felul acesta, rolul de intermediar al 18-hidroxicorticosteroinei este deplin demonstrat; prin oxidarea acestei grupări rezultă funcțiunea aldehidică, prezentă în aldosteronă, care poate forma un semiacetal cu gruparea hidroxil de la C-11. Cantitățile de hormoni secretate zilnic de către suprarenale sunt: 0,2 mg aldosteronă, 20 mg cortizol și 2 mg corticosteronă. Etapele biogenezei aldosteronei, corticosteroinei și cortizolului sunt prezentate mai jos.

Biosinteza aldosteronei utilizează ca precursor progesterona; după cum se observă din schema următoare, cel puțin două căi converg spre aldosteronă:



Biosinteza cortizolului decurge în felul următor, precursor fiind progesterona care este biosintetizată de la colesterol *via* pregnenolonă:



O schemă mai cuprinzătoare a biosintezei hormonilor steroizi este prezentată în Fig 3.

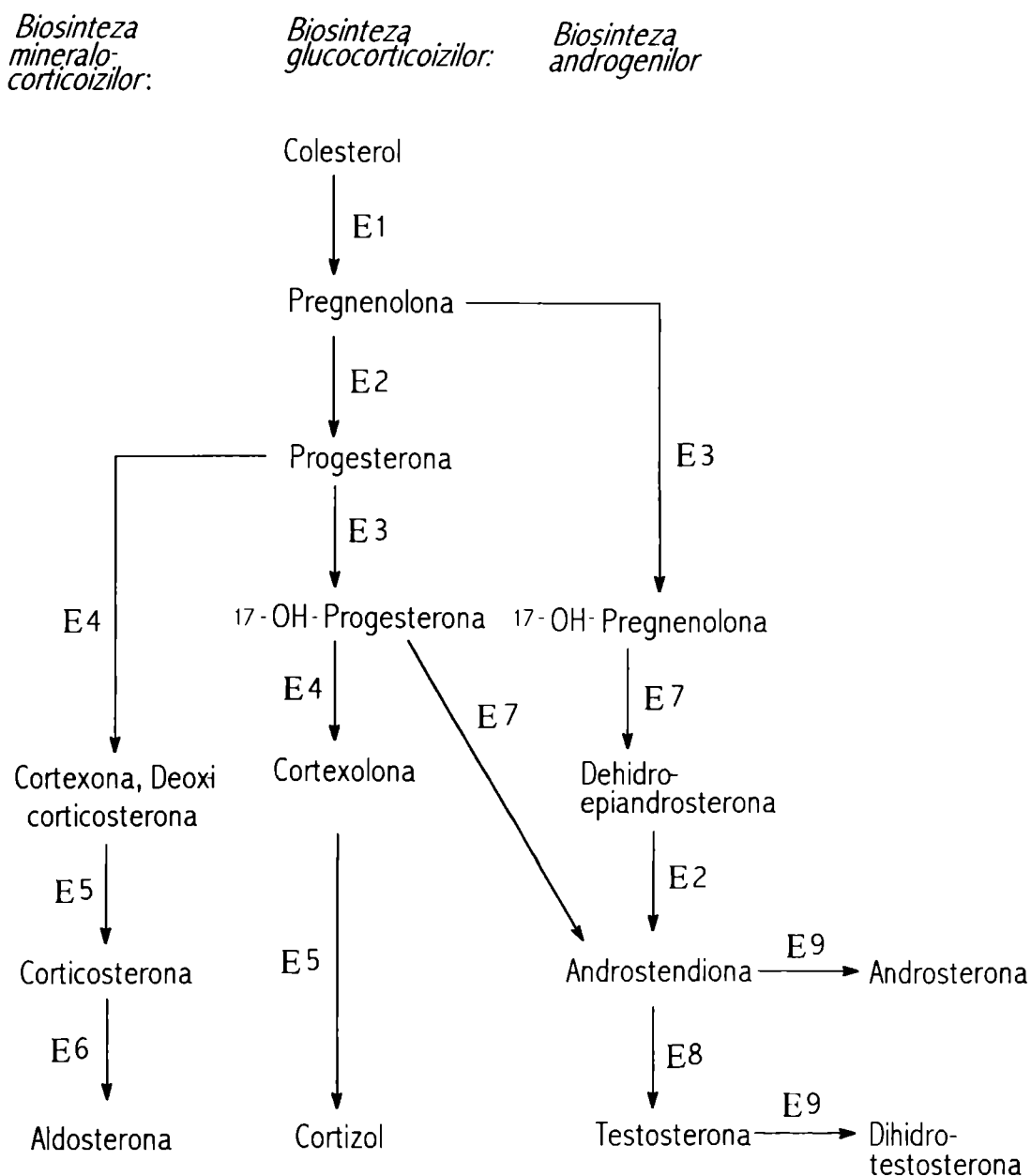


Fig. 3. Schema biosintezei hormonilor steroizi: androgeni, estrogeni, mineralocorticoizi și glucocorticoizi. (Semnificația enzimelor de mai sus este următoarea: E1, 20,22-desmolază; E2, 3 $\beta$ -hidroxisteroid 5-dehidrogenază; E3, 17 $\alpha$ -hidroxilază; E4, 21-hidroxilază; E5, 11-Hidroxilază; E6, 18-hidroxilază/18-hidroxisteroiddehidrogenază; E7, 17,20-desmolază; E8, testosteron-17 $\beta$ -dehidrogenază (NADP<sup>+</sup>)(17-oxosteroidreductază); 5 $\alpha$ -reductază.)

Structura oricărui compus steroideic, natural sau artificial, poate fi dedusă din Tabelul 11 și din structurile hidrocarburilor de bază (estran, androstan, colan, pregnan, colestan, etc).

Tabelul 11. Structura unor compuși steroizi naturali și sintetici.

| Denumire uzuală             | Denumire științifică                                                | Formula Moleculară | Activitate hormonală |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Adrenosteronă               | Androst-4-en-3,11,17-trionă                                         | $C_{19}H_{24}O_3$  | ♂                    |
| Aldosteronă                 | 11β,21-dihidroxipregn-4-en-18-al-3,20-dionă                         | $C_{21}H_{32}O_5$  | G, M                 |
| Allocortol                  | 5α-pregnan-3α,11β,17α,20α,21-pentol                                 | $C_{21}H_{36}O_5$  | -                    |
| β-Allocortol                | 5α-pregnan-3α,11β,17α,20β,21-pentol                                 | $C_{21}H_{36}O_5$  | -                    |
| Allocortolonă               | 3α,17α,20α,21-tetrahidroxi-5α-pregnan-11-onă                        | $C_{21}H_{34}O_5$  | -                    |
| β-Allocortolonă             | 3α,17α,20β,21-tetrahidroxi-5α-pregnan-11-onă                        | $C_{21}H_{34}O_5$  | -                    |
| α-Allopregnandiol           | 3α,20α-dihidroxi-5α-pregnan                                         | $C_{21}H_{36}O_2$  | -                    |
| β-Allopregnandiol           | 3β,20α-dihidroxi-5α-pregnan                                         | $C_{21}H_{36}O_2$  | -                    |
| α-Allopregnanolonă          | 3α-hidroxi-5α-pregnan-20-onă                                        | $C_{21}H_{34}O_2$  | -                    |
| Allotetrahidrocortizol      | 3α,11β,17α,21-tetrahidroxi-5α-pregnan-20-onă                        | $C_{21}H_{34}O_5$  | -                    |
| Androstandionă              | 5α-androstan-3,17-dionă                                             | $C_{19}H_{28}O_2$  | ♂                    |
| Androstendionă              | Androst-4-en-3,17-dionă                                             | $C_{19}H_{26}O_2$  | ♂                    |
| Androsteronă                | 3α-hidroxi-5α-androstan-17-onă                                      | $C_{19}H_{30}O_2$  | ♂                    |
| Betametazon                 | 9α-Fluoro-11β,17,21-trihidroxi-16β-metilpregna-1,4-dien-3,20-dionă  | -                  | G,E                  |
| Colecalciferol              | (v. vitamina D <sub>3</sub> )                                       |                    |                      |
| Colesterol                  | Colest-5-en-3β-ol                                                   | $C_{27}H_{46}O$    | -                    |
| Cortexolonă                 | (v. 11-deoxicortizol)                                               |                    |                      |
| Cortexonă                   | (v. deoxicorticosteronă)                                            |                    |                      |
| Corticosteronă              | 11β,21-dihidroxipregn-4-en-3,20-dionă                               | $C_{21}H_{30}O_4$  | G, M                 |
| Cortizol                    | 11β,17α,21-trihidroxipregn-4-en-3,20-dionă                          | $C_{21}H_{30}O_5$  | G, E, M              |
| Cortizonă                   | 17α,21-dihidroxipregn-4-en-13,11,20-trionă                          | $C_{21}H_{28}O_5$  | G, E, M              |
| α-Cortol                    | 5β-pregnan-3α,11β,17α,20α,21-pentol                                 | $C_{21}H_{36}O_5$  | -                    |
| β-Cortol                    | 5β-pregnan-3α,11β,17α,20β,21-pentol                                 | $C_{21}H_{36}O_5$  | -                    |
| α-Cortolonă                 | 3α,17α,20α,21-tetrahidroxi-5β-pregnan-11-onă                        | $C_{21}H_{34}O_5$  | -                    |
| β-Cortolonă                 | 3α,17α,20β,21-tetrahidroxi-5β-pregnan-11-onă                        | $C_{21}H_{34}O_5$  | -                    |
| 11-Dehidrocorticosteronă    | 21-hidroxipregn-4-en-3,11,20-trionă                                 | $C_{21}H_{28}O_4$  | G                    |
| Dehidroepiandrosteronă      | 3β-hidroxiandrostan-5-en-17-onă                                     | $C_{19}H_{29}O_2$  | ♂                    |
| Deoxicorticosteronă         | 21-hidroxipregn-4-en-3,20-dionă                                     | $C_{21}H_{30}O_3$  | G                    |
| 11-Deoxicortizol            | 17α,21-dihidroxipregn-4-en-3,20-dionă                               | $C_{21}H_{30}O_4$  | G                    |
| 21-Deoxicortizol            | 11β,17α-dihidroxipregn-4-en-3,20-dionă                              | $C_{21}H_{30}O_4$  | -                    |
| Dexametazonă                | 9α-fluoro-16α-metil-11β,17α,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-dionă | $C_{22}H_{29}FO_5$ | E, G                 |
| Epiandrosteronă             | 3β-hidroxi-5α-androstan-17-onă                                      | $C_{19}H_{30}O_2$  | ♂                    |
| Epiestradiol                | Estra-1,3,5(10)-trien-3,17α-diol                                    | $C_{18}H_{24}O_2$  | ♀                    |
| Epitestosteronă             | 17α-hidroxiandrostan-4-en-3-onă                                     | $C_{19}H_{28}O_2$  | -                    |
| Equilenină                  | 3-hidroxiestra-1,3,5(10),6,8-penten-17-onă                          | $C_{18}H_{18}O_2$  | ♀                    |
| Equivilină                  | 3-hidroxiestra-1,3,5(10),7-tetraen-17-onă                           | $C_{18}H_{20}O_2$  | ♀                    |
| Ergocalciferol              | (v. vitamina D <sub>2</sub> )                                       |                    |                      |
| Ergosterol                  | 24-metilcolesta-5,7,22-trien-3β-ol                                  | $C_{28}H_{44}O$    | -                    |
| Estradiol-17β               | Estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol                                    | $C_{18}H_{24}O_2$  | ♀                    |
| Estriol                     | Estra-1,3,5(10)-trien-3,16α,17β-triol                               | $C_{18}H_{24}O_3$  | ♀                    |
| Estronă                     | 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-onă                               | $C_{18}H_{22}O_2$  | ♀                    |
| Etinilestradiol             | 17α-etinilestra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol                          | -                  | ♀                    |
| Etiandionă (Etiocolandionă) | 5β-androstan-3,17-dionă                                             | $C_{19}H_{28}O_2$  | -                    |

|                                  |                                                                                                   |                                                 |      |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|
| Etiocolanolonă                   | 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\beta$ androstan-17-onă                                                    | C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>  | -    |
| 3 $\beta$ -Etiocolanolonă        | 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\alpha$ -androstan-17-onă                                                   | C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>  | -    |
| Fluorocortizol                   | 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxipregn-4-en-3,20-dionă                    | -                                               | E,M  |
| Fluorometolonă                   | 9 $\alpha$ -fluoro-6 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxipregna-1,4-dien-3,20-dionă | -                                               | E    |
| Fluoximestronă                   | 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidrox-17 $\alpha$ -metilandrost-4-en-3-onă          | -                                               | ♂    |
| 17 $\alpha$ -Hidroxiprogesteronă | 17 $\alpha$ -hidroxipregn-4-en-3,20-dionă                                                         | C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>  | ♂,P  |
| 20 $\alpha$ -Hidroxiprogesteronă | 20 $\alpha$ -hidroxipregn-4-en-3-onă                                                              | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>  | P    |
| 20 $\beta$ -Hidroxiprogesteronă  | 20 $\beta$ -hidroxipregn-4-en-3-onă                                                               | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>  | P    |
| Lanosterol                       | 4,4,14 $\alpha$ -trimetilcolesta-8,24-dien-3 $\beta$ -ol                                          | C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O               | -    |
| Metilprednisolonă                | 6 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-dionă                | C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>  | E, M |
| Noretandrolonă                   | 17 $\alpha$ -etil-17 $\beta$ -hidroxi-19norandrost-4-en-3-onă                                     | -                                               | ♂    |
| Noretisteronă                    | 17 $\alpha$ -etinil-17 $\beta$ -hidroxi-19norandrost-4-en-3-onă                                   | -                                               | P    |
| Noretinodrel                     | 17 $\alpha$ -etil-17 $\beta$ -hidroxiestr-5(10)-en-3-onă                                          | -                                               | P    |
| Prednisolonă                     | 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ ,21-trihidroxipregna-1,4-dien-3,20-dionă                                 | C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>  | E, M |
| Prednisonă                       | 17 $\alpha$ ,21-dihidroxipregna-1,4-dien-3,11,20-trionă                                           | C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>5</sub>  | E, M |
| Pregnandiol                      | 5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol                                                  | C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>  | -    |
| Pregnanolonă                     | 3 $\beta$ -hidroxi-5 $\beta$ -pregnan-20-onă                                                      | C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>  | -    |
| Pregnantriol                     | 5 $\beta$ -pregnan-3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -triol                                    | C <sub>21</sub> H <sub>36</sub> O <sub>3</sub>  | -    |
| Pregnenolonă                     | 3 $\beta$ -hidroxipregn-5-en-20-onă                                                               | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>  | -    |
| Progesteronă                     | Pregn-4-en-3,20-dionă                                                                             | C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>  | P    |
| Testosteronă                     | 17 $\beta$ -hidroxiandrost-4-en-3-onă                                                             | C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>  | ♂    |
| Tetrahidro-A                     | 3 $\alpha$ ,21-dihidrox-5 $\beta$ -pregnan-11,20-dionă                                            | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>  | -    |
| Tetrahidro-B                     | 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-trihidrox-5 $\beta$ -pregnan-20-onă                                    | C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>  | -    |
| Tetrahidro-E                     | (v. urocortizonă)                                                                                 |                                                 |      |
| Tetrahidro-F                     | (v. urocortizol)                                                                                  |                                                 |      |
| Tetrahidro-S                     | 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidrox-5 $\beta$ -pregnan-20-onă                                   | C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>  | -    |
| Triamcinolonă                    | 9 $\alpha$ -Fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxipregn-1,4-dien-3,20-dionă | C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> FO <sub>6</sub> | E    |
| Uroaldosteronă                   | 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,21-trihidrox-20-oxo-5 $\beta$ -pregnan-18-al                              | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>  | -    |
| Urocortizol                      | 3 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidrox-5 $\beta$ -pregnan-20-onă                     | C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>5</sub>  | -    |
| Urocortizonă                     | 3 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidrox-5 $\beta$ -pregnan-11,20-dionă                              | C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>  | -    |
| Vitamina D <sub>2</sub>          | 24-metil-9,10-secocolesta-5,7,10(19),22-tetraen-3 $\beta$ -ol                                     | C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O               | -    |
| Vitamina D <sub>3</sub>          | 9,10-secocolesta-5,7,10(19)-trien-3 $\beta$ -ol                                                   | C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O               | -    |

#### Legendă:

E, acțiune inhibitoare asupra reacțiilor oxidative;

G, activitate glucocorticoidă;

M, activitate mineralocorticoidă;

P, activitate progestogenă;

♂, activitate androgenă;

♀, activitate estrogenă.

## PROBLEME

6.1. Scrieți reacția Malaprade, precedată de oxidare, pentru următorii compuși: 3-metil 3-butenilpirofosfat, 3-metil 2-butenilpirofosfat, geranil pirofosfat, geraniol, farnesil pirofosfat, fitol, squalen, (R) (-)-linalool,

(R) (-)-citronelal, (R) (+)-limonen.

6.2. Arătați reacția de oxidare cu acid periodic pentru următorii compuși: (+)(1S,2R,3S)-camfandiol, (+)(1R,2R,3R)-camfandiol.

6.3. Scrieți reacția Malaprade, precedată de oxidare, pentru următorii compuși steroidi: (a) colesterol, lanosterol, zimosterol, desmosterol; (b) provitamina D; (c) acizii biliari; (d) pregnenolonă, progesteronă,

17 $\alpha$ -hidroxiprogesteronă, cortizol, 11-deoxicorticosteronă, corticosteronă, aldosteronă, 17 $\alpha$ -hidroxipregnenolonă, dehidroepiandrosteronă, testosteronă, estriol; (e) ecdizonă; (f) stigmasterol,

$\beta$ -sitosterol.

## 7.STEREOCHIMIA REACTIVILOR NATURALI SPECIALI

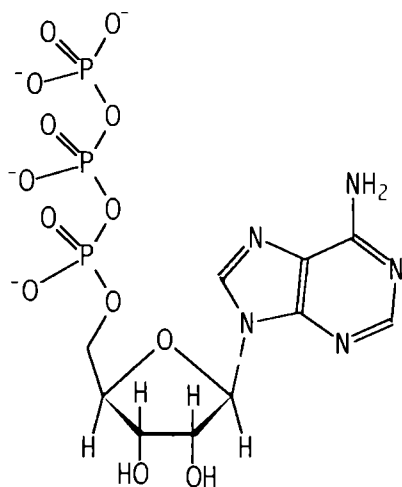
### 7.1.REACȚIA DE FOSFORILARE

Reacția de fosforilare constă în grefarea unei grupări fosfat pe anumite grupări funcționale (hidroxil, amino, carboxil, etc.,) de către compuși chimici cu reactivitate pronunțată: creatinfosfat, acid 1,3-difosfoglicerat (ADPG), acid fosfoenolpiruvic (PEP), adenozintrifosfat (ATP), etc. După cum se observă din Tabelul 12, compușii macroergici au energia liberă standard a reacției de

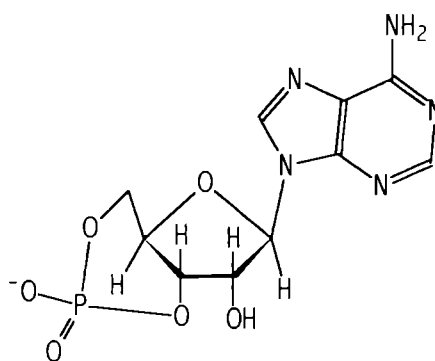
Tabelul 12.Energia liberă standard a reacției de hidroliză a unor compuși macroergici.

| Compus                         | $\Delta G^{\circ}$ (kJxmol <sup>-1</sup> ) |
|--------------------------------|--------------------------------------------|
| Fosfoenolpiruvat               | -61,9                                      |
| 1,3-Bisfosfoglicerat           | -54,5                                      |
| Carbamoil fosfat               | -51,5                                      |
| Acetil fosfat                  | -47,7                                      |
| Succinil-CoA                   | -43,5                                      |
| Fosfocreatină                  | -43,1                                      |
| Fosfoarginină                  | -38,1                                      |
| ATP ( $\rightarrow$ AMP + PPi) | -37,4                                      |
| ADP                            | -36,3                                      |
| Acetil-CoA                     | -35,1                                      |
| ATP ( $\rightarrow$ ADP + Pi)  | -34,54                                     |
| Pirofosfat                     | -33,4                                      |
| UDP-glucopiranozid             | -30,5                                      |
| Glucozo-1-fosfat               | -20,9                                      |
| Fructozo-6-fosfat              | -13,8                                      |
| Glucozo-6-fosfat               | -13,8                                      |
| Glicerol-3-fosfat              | -9,2                                       |

hidroliză mai mare sau egală cu cea a ATP. De regulă eliminarea unei molecule de apă într-o reacție chimică din organismele vii se realizează pe seama hidrolizei unei molecule de ATP; pe de altă parte, ATP se transformă, sub acțiunea enzimei adenilat ciclaza, în AMP ciclic (cAMP) care este un hormon celular secund:



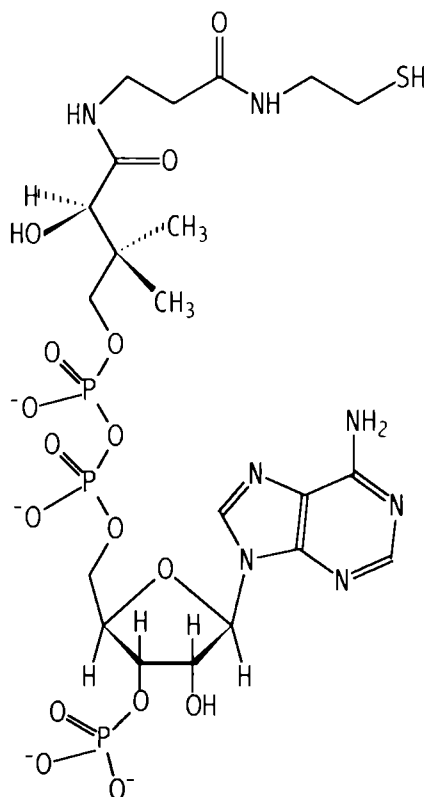
Adenozin trifosfat (ATP)



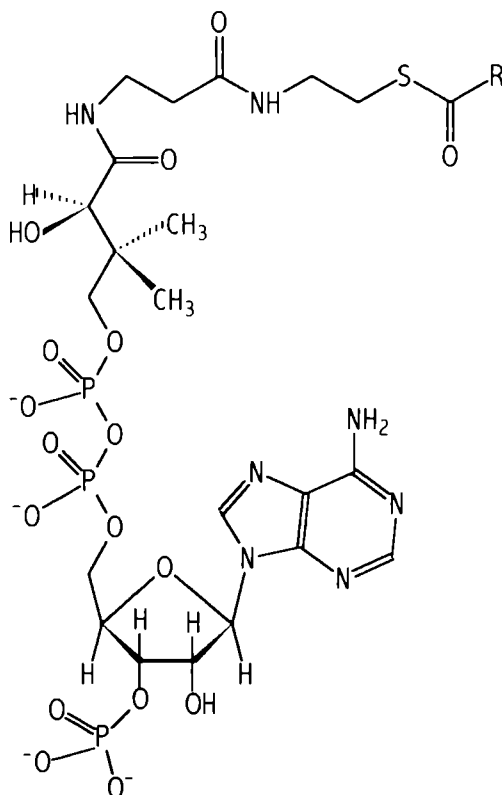
Adenozin monofosfat ciclic (cAMP)

## 7.2. REACȚIA DE ACILARE: COENZIMA A

Reacția de acilare decurge prin participarea coenzimei A, un compus nucleotidic; reactivul de acilare, acil-CoA, este intermediarul reactiv:



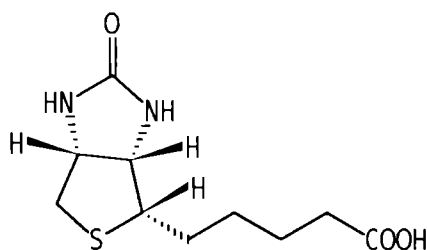
Cocnizima A



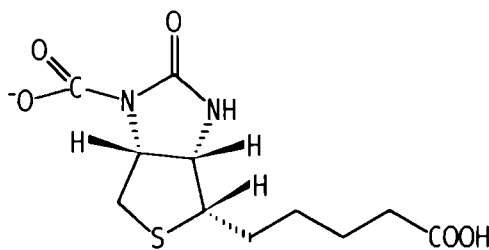
Acil coenzima A

## 7.3. REACȚIA DE CARBOXILARE: BIOTINA

Reacția de carboxilare se realizează cu ajutorul biotinei (vitamina H), de fapt a carboxibiotinei:



(+)- Biotină



Carboxibiotină

## 7.4. REACȚIA DE HIDROGENARE-DEHIDROGENARE

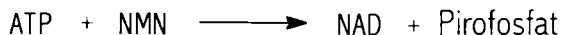
Spre deosebire de majoritatea reactivilor naturali speciali, care leagă ireversibil, de regulă prin consumul unei molecule de ATP, gruparea ce urmează să fie grefată, transportorii de hidrogen (NMN, NAD, NADP, FAD, acidul lipoic (tioctic), hidrochinona, etc.) leagă reversibil echivalenții de reducere (molecule de hidrogen). Transportorii de hidrogen prezentați în lucrarea de față se clasifică astfel:

- piridinnucleotide;
- flavin coenzime;
- acid lipoic.

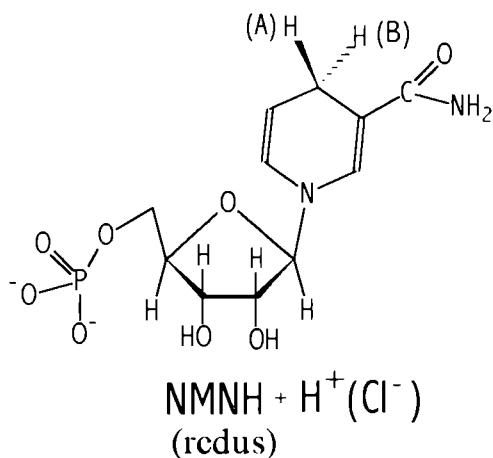
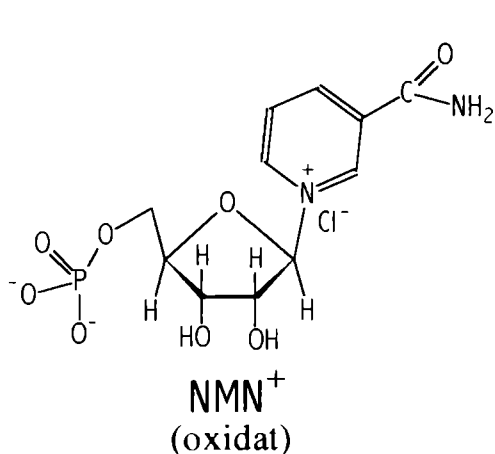
#### 7.4.1. PIRIDIN NUCLEOTIDELE: NMN, NAD, NADP

Piridin nucleotidele cuprind următorii compuși: niacinmononucleotid (NMN), niacinamidadenin dinucleotid (NAD) și niacinamidadenin dinucleotid fosfat (NADP).

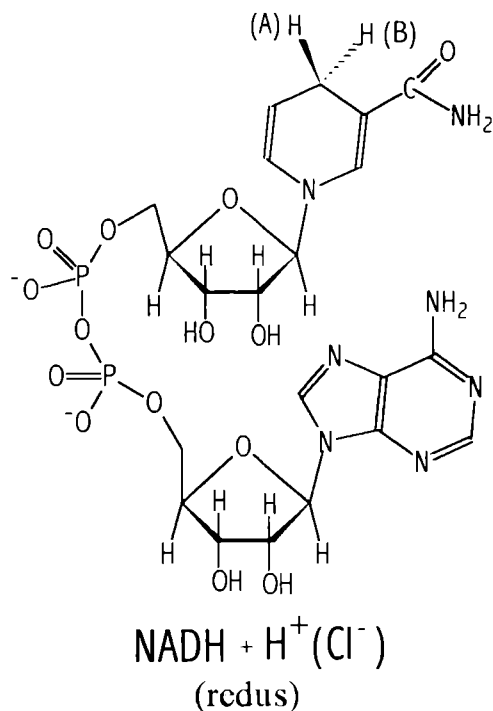
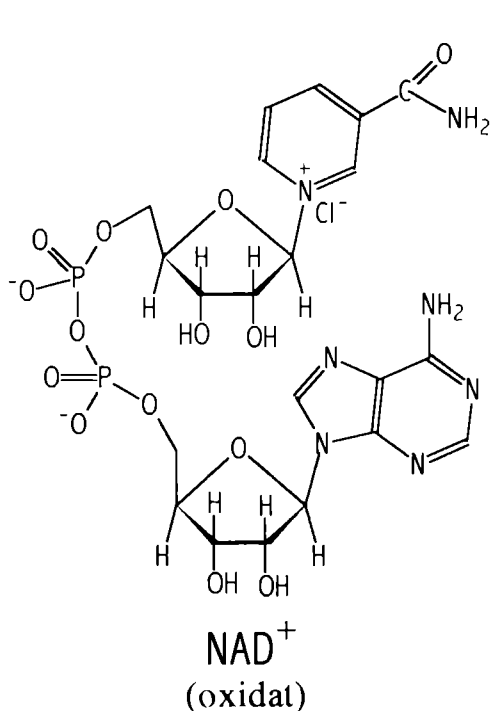
Niacinmononucleotid (NMN). Acest compus, precedat de către NAD în privința cunoașterii structurii, a fost găsit datorită reacției următoare:



Constanta de echilibru a fost evaluată la 0,6 (D. R. Walt și colab., 1984) astfel că pentru început această reacție a putut constitui o metodă de obținere a NMN. După cum se observă din reprezentările următoare, reacțiile de oxido-reducere biochimică a NMN (precum și a NAD și NADP) sunt stereospecifice: fețele A și B ale inelului dihidropiridinic nu sunt identice:

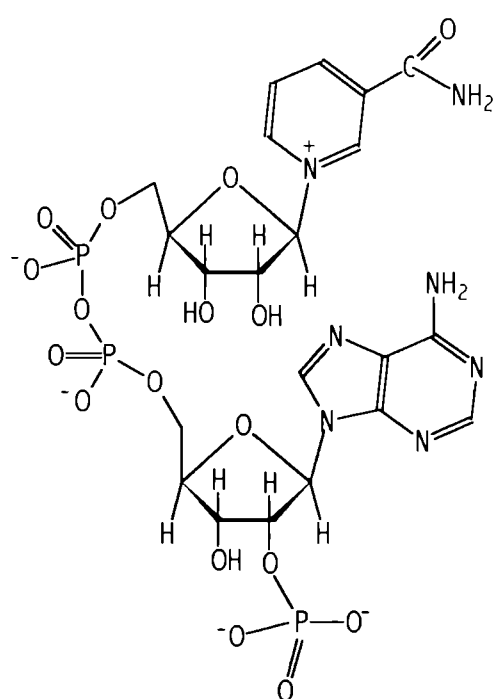


Niacinamidadenin dinucleotid (NAD) prezintă structura de mai jos; reacțiile biochimice de oxido-reducere a NAD sunt de asemenea stereochemice:

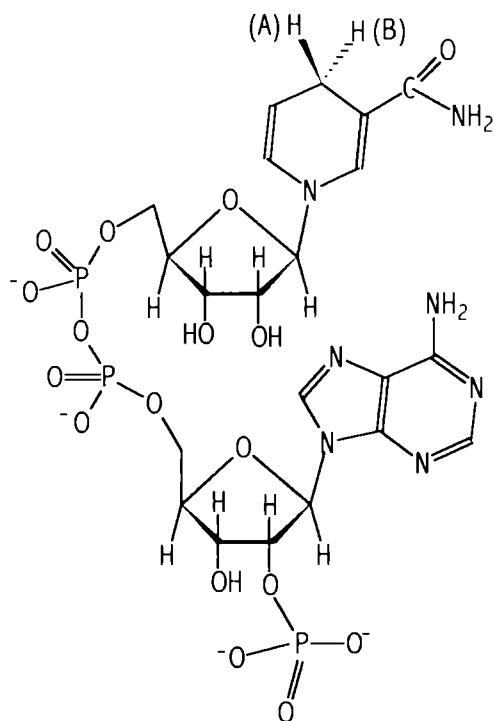


A fost pusă la punct o metodă de obținere a NAD-ului care combină sinteza chimică cu cea enzimatică (D. R. Walt și colab., 1984).

Niacinamidadenin dinucleotid fosfat (NADP) prezintă o particularitate structurală în sensul că are în constituția sa un fragment nucleotidic extrem de rar și anume 2',5'-adenozindifosfat:



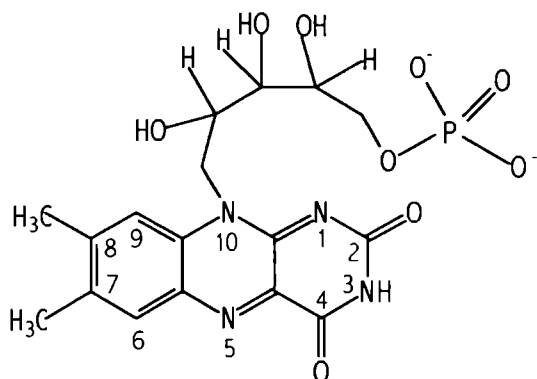
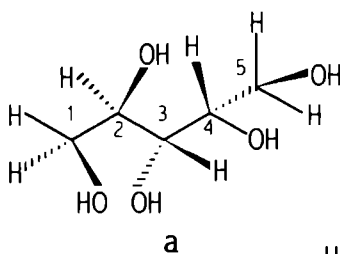
**NADP<sup>+</sup> (Cl<sup>-</sup>)**  
(oxidat)



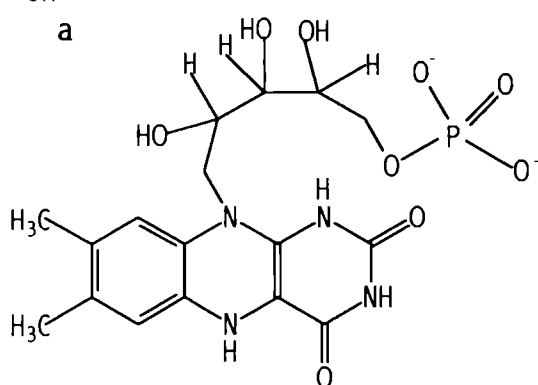
**NADPH + H<sup>+</sup> (Cl<sup>-</sup>)**  
(redus)

#### 7.4.2.FLAVIN COENZIMELE

Flavin coenzimele sunt reprezentate de către flavinmononucleotid (FMN) și flavinadenindinucleotid (FAD):

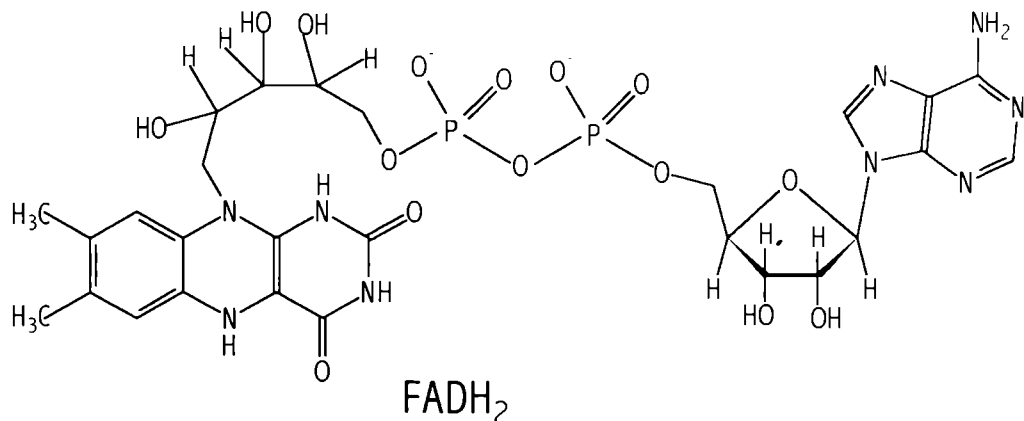


**FMN (oxidat)**



**FMNH<sub>2</sub> (redus)**

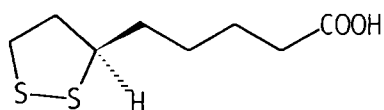
(formula **a** reprezintă un constituent al FMN și FAD, ribitolul, care prezintă o structură tip seceră).



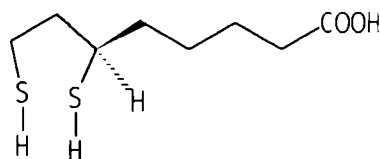
Trebuie precizat că  $\text{FADH}_2$  se transformă în  $\text{FAD}$  prin pierderea atomilor de hidrogen de la atomii de azot 1 și 5 printr-o redistribuție electronică identică.

### 7.5.ACIDUL LIPOIC

Acidul lipoic funcționează ca sistem redox astfel:



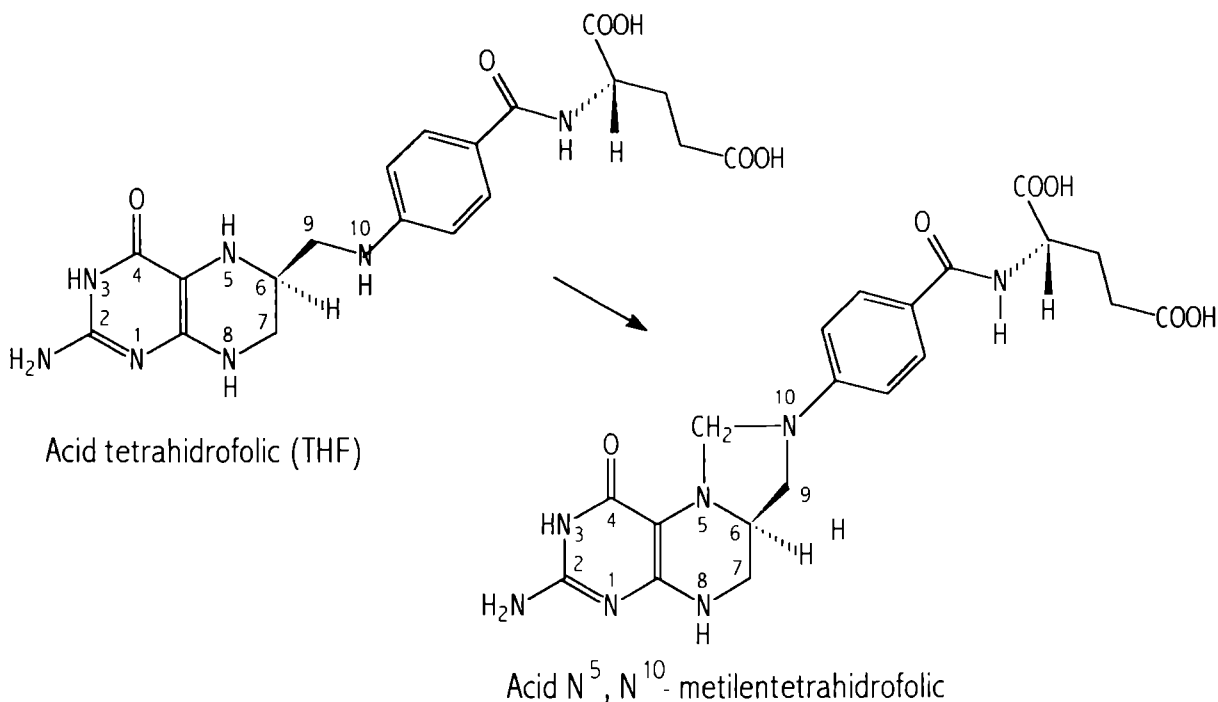
Acid lipoic oxidat



Acid lipoic redus

### 7.6.GRUPA ACIDULUI FOLIC

Grupa acidului folic este responsabilă de transferul grupărilor  $\text{C}_1$ : metil, formil, formimino, etc; zona activă a moleculei este formată din atomii de azot 5 și 10:

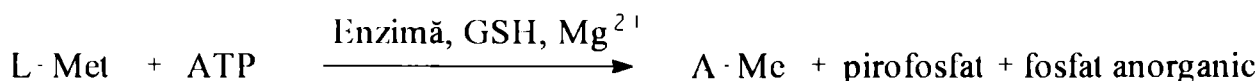


Acidul tetrahidrofolic (THF) se obține din acidul folic prin reducere chimică sau enzimatică; reducerea poate decurge în trepte, acidul 7,8-dihidrofolic fiind intermediar izolabil. După cum se observă și din reprezentările de mai sus, atomul de carbon 6 din inelul pteridinic este asimetric, prin urmare reducerea biochimică este stereochemică.

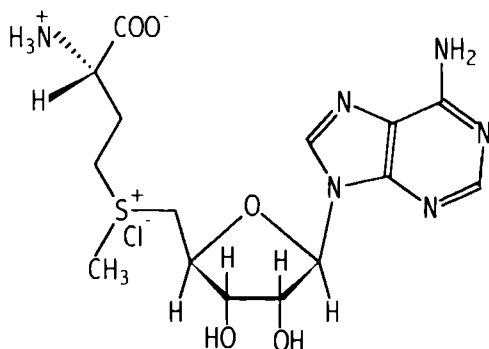
## 7.7.S-ADENOZIL-L-METIONINA

Atât sub aspect cantitativ cât și ca diversitate, S-adenozil-metionina constituie unul dintre principalii donori de grupări metil din organismele vii.

S-Adenozil metionina este produsul unei reacții enzimatice (G. L. Cantoni, 1953):



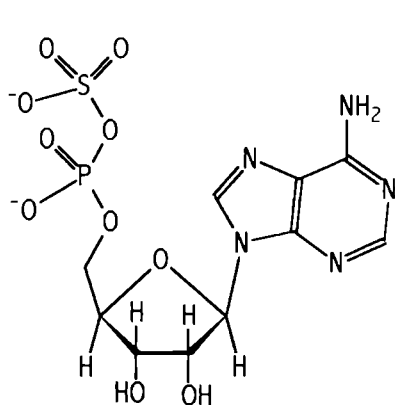
(Enzima a fost inițial izolată din ficat de iepure). Structura compusului a rezultat din cercetări întreprinse asupra S-adenozil-L-metioninei marcate cu  $^{14}\text{C}$  sau cu  $^{35}\text{S}$ . (J. Baddiley și G. L. Cantoni, 1953). La cele de mai sus se adaugă următoarele rezultate : la pH 7,8 S-adenozil L-metionina migrează ca un cation; pe rășini schimbătoare de ioni se comportă ca o bază tare. Prin tratare cu acid nitros, baza purinică devine hipoxantină. S-Adenozil-metionina dă reacție pozitivă cu periodatul ceea ce dovedește existența a două grupări hidroxil libere situate de aceeași parte (grupările hidroxil 2' și 3' din restul D-ribozei):



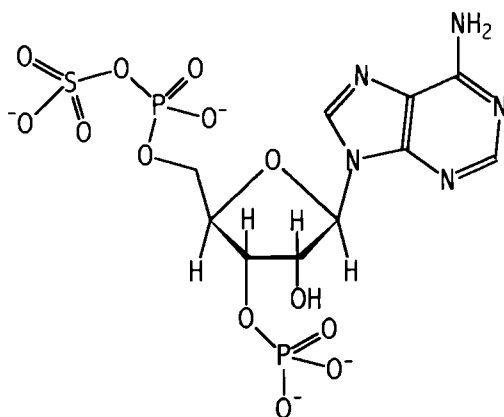
Adenozil metionină (AMe)

## 7.8.REACȚIA DE SULFATARE: 3'-FOSFOADENOZIN 5'-FOSFOSULFAT (PAPS)

Reacția de sulfatare se realizează prin intermediul 3'-fosfoadenozin 5'-fosfosulfatului, biosintetizat de la ATP, prin intermediul APS (adenozin 5'-fosfosulfat):



Adenozin 5'-fosfosulfat  
(APS)



3'-Fosfoadenozin 5'-fosfosulfat  
(PAPS)

Se observă că PAPS conține în moleculă un fragment nucleotidic identic cu al coenzimei A și cu acidul ribonucleic: 3',5'-adenozin difosfat.

Plantele superioare și multe microorganisme care cresc pe sulfat, ca sursă de sulf, realizează o reducere la sulfură în vederea sintezei de cisteină, metionină, coenzime și clustere fier-sulf enzimatic. Secvența de reacții de la sulfat la sulfură se numește reducere asimilatoare a sulfatului, diferită de reducerea disimilatoare a sulfatului care are loc la anumite organisme anaerobe (*Desulfovibrio* și *Desulfatomaculatum*) la care sulfatul funcționează ca acceptor de electroni în timpul oxidării substratelor organice și la care formele reduse ale sulfului sunt excretate în mediu.

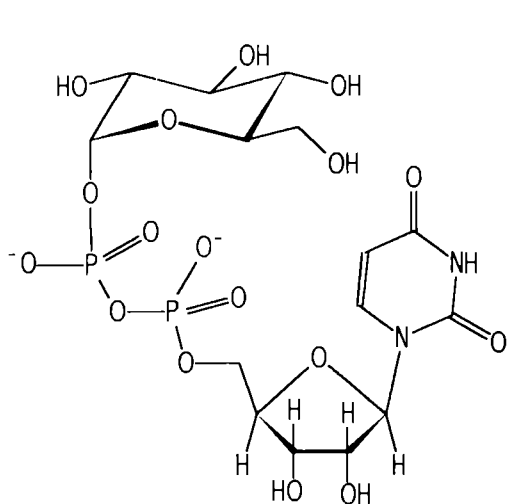
Prima etapă a reducerii asimilatoare a sulfatului este activarea sulfatului catalizată de către ATP sulfurilază (EC 2.7.7.4). Adenozin 5'-fosfosulfatul (APS) este substrat pentru APS kinază (EC 2.7.1.2.5), care formează adenozin 3'-fosfat 5'-fosfosulfat (PAPS) într-o a doua etapă de activare. Secvența de reducere ulterioară, începând cu PAPS este bine înțeleasă la bacterii și fungi la care o PAPS reductază (EC 1.8.99) reacționează mai întâi cu tioredoxina redusă iar ulterior cu PAPS pentru a forma  $\text{SO}_3^{2-}$ , tioredoxină oxidată și adenozin 3'-fosfat 5'-fosfat (PAP). Anionul  $\text{SO}_3^{2-}$  este redus la sulfură de către sulfit reductază (EC 1.8.7.1). În final, sulfura este încorporată în O-acetil-L-serină, prin intermediul O-acetil-L-serin tioliază (EC 4.2.99.8), formând astfel Cys.

## 7.9.GLUCIDE ACTIVATE

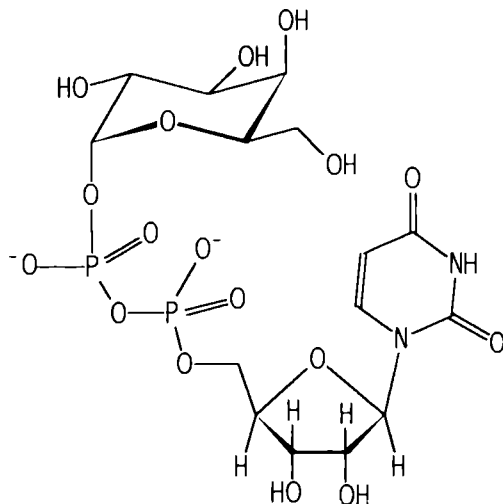
Activarea compușilor glucidici se realizează, de regulă, printr-o reacție cu un nucleozidtrifosfat, produsul de reacție fiind un compus nucleotidic glucidic.

### 7.9.1.ACTIVAREA GLUCOZEI ȘI GALACTOZEI

Glicozilarea cu glucide simple, implicit biosinteza polizaharidelor, se realizează prin intermediul uridindifosfo glucozei (UDP-Glc) și uridindifosfogalactozei (UDP-Gal):

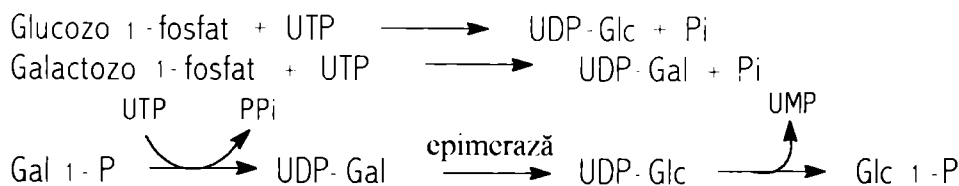


UDP-Glucopiranozid (UDP-Glc)



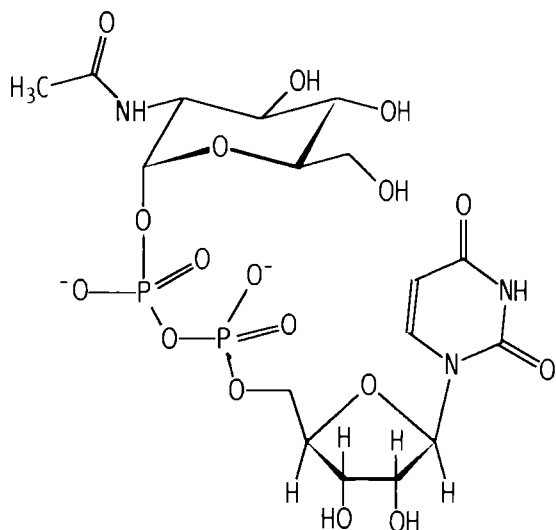
UDP-Galactopiranozid (UDP-Gal)

După cum se observă din structurile de mai sus, cei doi compuși nucleotidici sunt izomeri; dealtfel, ele sunt intertransformabile prin intermediul unui derivat 4-ceto al inelului piranozic. Primul derivat nucleotidic cunoscut al unui glucid a fost UDP-Gal. Compusul a fost descoperit de către L. F. Leloir în timpul unor cercetări privind conversia galactozo 1-fosfatului la glucozo 1-fosfat. Multe interconversii glucidice, inclusiv cea de față, se realizează la nivelul derivaților nucleotidici. Cercetările lui Leloir au dus la descoperirea UDP-Gal și UDP-Glc. Biosinteza celor doi compuși are loc prin următoarele reacții:

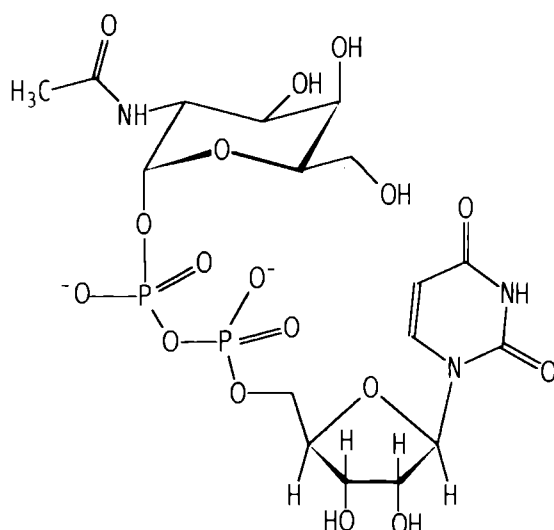


### 7.9.2. ACTIVAREA N-ACETILGLUCOZAMINEI ȘI N-ACETILGALACTOZAMINEI

Forma activată a celor două aminogluce acetilate izomere este următoarea:



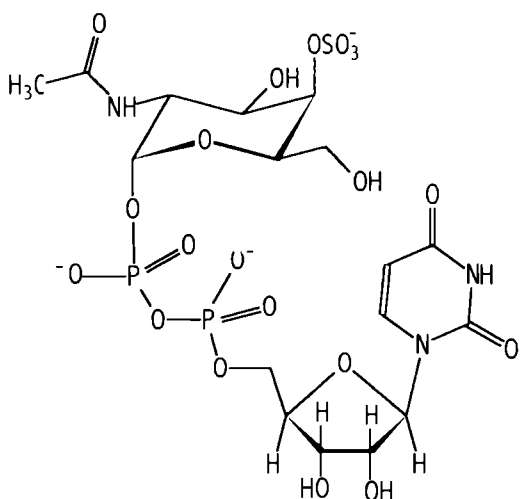
UDP - N - Acetilglucozaminid



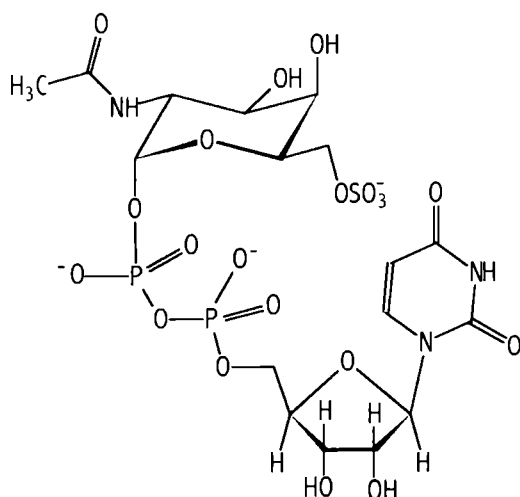
UDP - N - Acetilgalactozaminid

### 7.9.3. ACTIVAREA ESTERILOR SULFAT AI N-ACETILGALACTOZAMINEI

Modalitatea de activare a celor doi esteri sulfat a N-acetilgalactozaminci, 4-sulfat- și 6-sulfat- este similară cu a N-acetilgalactozaminci (v. mai sus); esterii sulfat ai UDP-GalNAc se obțin prin reacția biochimică a acestora cu PAPS (v. mai sus):



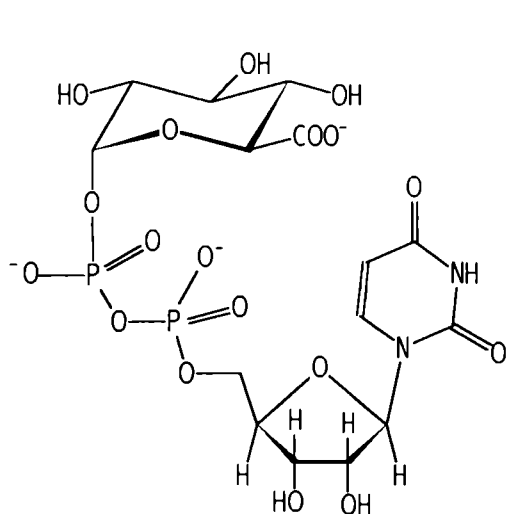
UDP- N- Acetilgalactozaminid4- sulfat



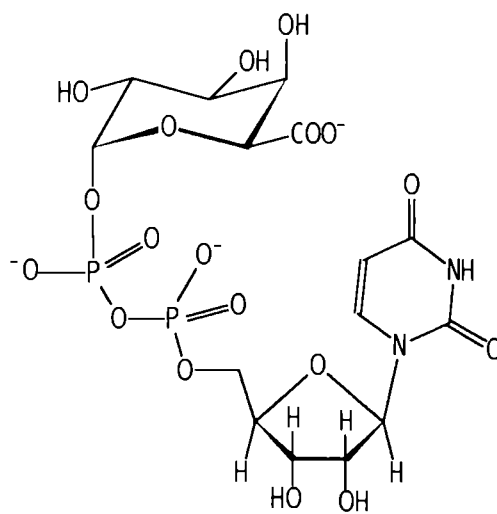
UDP- N- Acetilgalactozaminid 6- sulfat

#### 7.9.4.ACTIVAREA ACIZILOR GLUCURONIC ȘI GALACTURONIC

Forma activată a acidului D-glucuronic, UDP-glucuronopiranozid (UDP-GlcUA), rezultă, prin oxidare, din UDP-Glc; acceptor de hidrogen este  $\text{NAD}^+$  iar dacă reacția este continuată în prezența enzimei 4-epimeraza rezultă un compus izomer, UDP-galacturonopiranozid (UDP-GalUA):



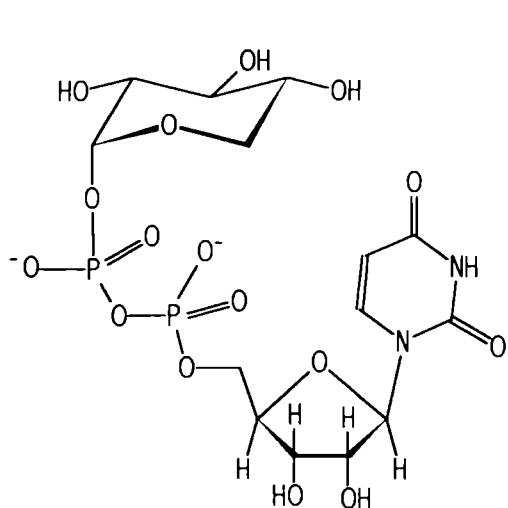
UDP- D- Glucuronopiranozid  
(UDP- GlcUA)



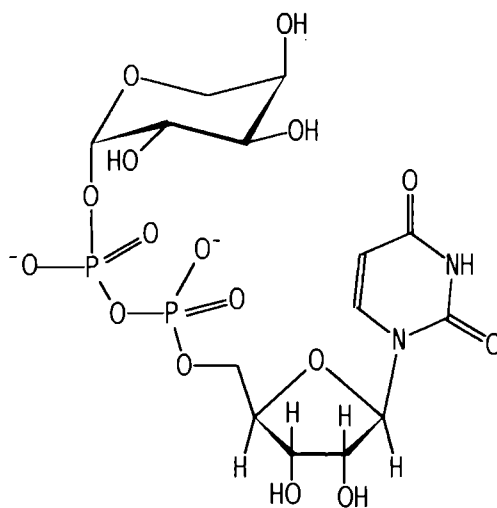
UDP- D- Galacturonopiranozid  
(UDP- GalUA)

#### 7.9.5.FORMA ACTIVATĂ A D-XILOZEI ȘI L-ARABINOZEI

Forma activată a D-xilozei, UDP-Xyl, rezultă prin decarboxilarea UDP-GlcUA; dacă asupra produsului de reacție acționează 4-epimeraza, rezultă UDP-L-Ara:



Uridindifosfat α- xilopiranozid  
(UDP- Xil)

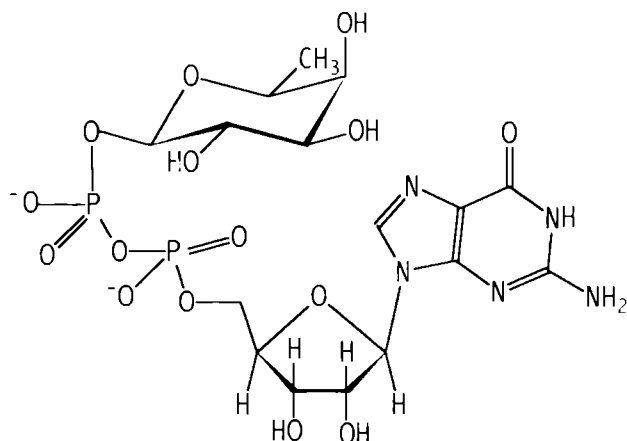


Uridindifosfat α- L - arabopiranozid  
(UDP- L - Ara)

UDP-Xyl servește la biosinteza unor polimeri vegetali lemnoși ai D-xilozei numiți xilani; similar, UDP-L-Ara este utilizată de către organismele vegetale la prepararea unor polimeri de tipul gumelor vegetale.

## 7.9.6.ACTIVAREA L-FUCOZEI

L-Fucoza este 6-deoxi-L-galactoză (v. Deoxiglucide); forma activată a L-fucozei, GDP-Fuc, ia naștere pe două căi: (1) de la D-glucoză *via* GDP-manoză și GDP 4-ceto 6-deoxi-manoză; (2) de la L-fucoză exogenă în prezența enzimelor fucizo kinaza și GDP-fucizo-pirofosforilaza. Trebuie precizat că ( $^{14}\text{C}$ )-fuciza administrată parenteral este un excelent precursor al glicoproteinelor; spre deosebire de alte monoglucide (glucoza, galactoză, manoză, glucozamina, galactozamina) fuciza este stabilă (nu este convertită la alte monoglucide); aceste rezultate arată că conversia GDP-manozei la GDP-fucoză este ireversibilă. Structura fucozei activate este următoarea:

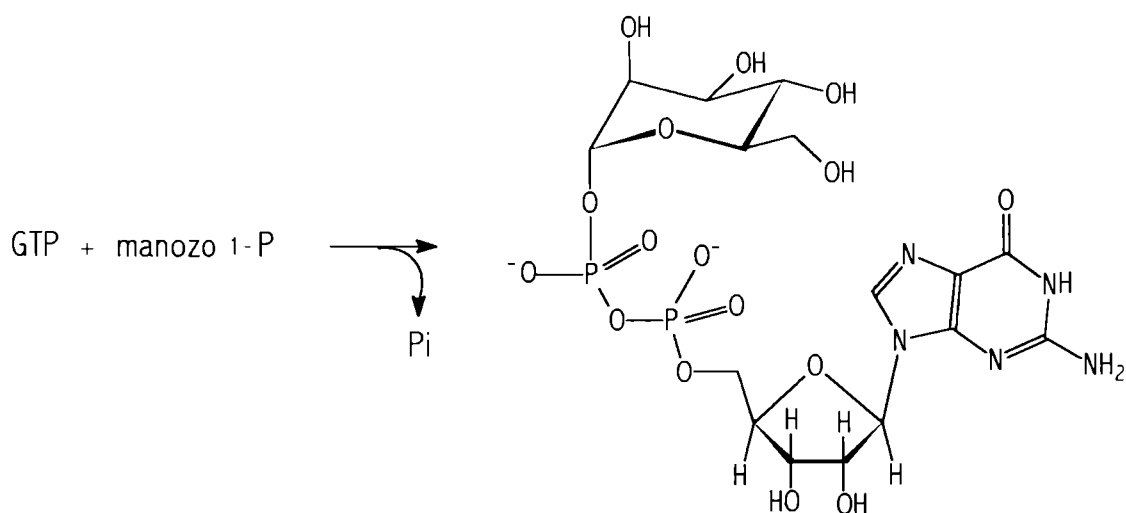


Guanozindifosfat-  $\beta$ - fucopiranozid  
(GDP- Fuc)

Fucoza este un constituent al glicoconjugatelor care prezintă activități de grup sanguin (v. Cap. 9 STEREOCHIMIA STRUCTURILOR OLIGOGLUCIDE CU ACTIVITĂȚI DE GRUP SANGUIN).

## 7.9.7.ACTIVAREA MANOZEI

Activarea manozei decurge prin următoarele reacții:

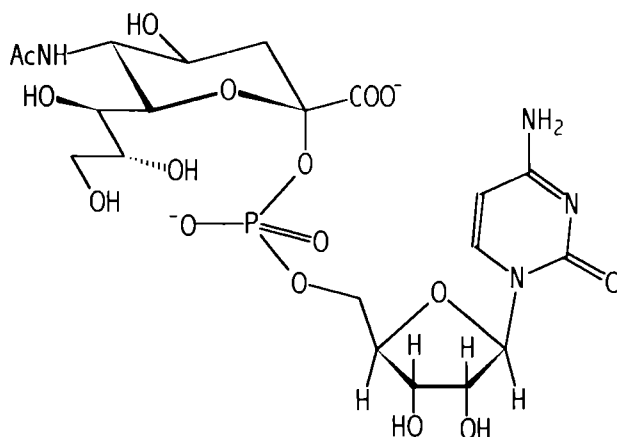


Guanozindifosfat- $\alpha$ - manopiranozid  
(GDP- Man)

GDP- Man servește la integrarea manozei în structuri complexe de tip manani.

### 7.9.8.ACTIVAREA ACIZILOR SIALICI

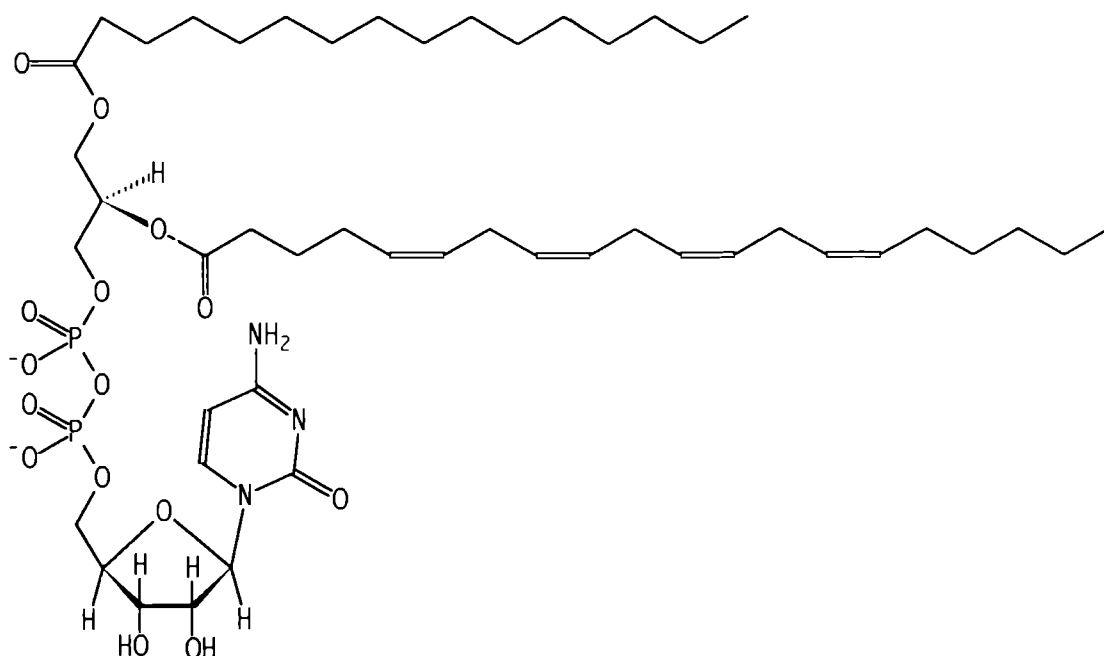
Acizii de tipul CMP-sialic se formează printr-o serie de reacții care debutează cu N-acetilmanozamina; aceasta se formează de la UDP-N-acetilglucozamină, în prezența UDP-N-acetilglucozamin 2-epimerazei, sau de la N-acetilglucozamină, în prezența N-acetilglucozamin 2-epimerazei. N-Acetilmanozamina poate fi convertită în acid N-acetilneuraminic pe două căi: (1) printr-o condensare aldolică cu piruvatul (catalizată de către aldolaza acidului N-acetilneuraminic; (2) N-acetilmanozamina este fosforilată la derivatul 6-fosfat iar acesta, prin condensare cu fosfoenolpiruvat (PEP), duce la acid N-acetilneuraminic 9-fosfat; clivarea esterului fosfat produce acid N-acetilneuraminic. Prin reacția acidului sialic cu CTP rezultă CMP-Neu5Ac:



Citidinmonofosfat-β-sialosil  
(CMP- Neu5 Ac)

### 7.9.9.ACTIVAREA DIACILGLICEROLULUI

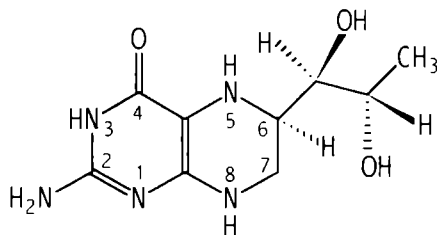
Forma activată a diacilglicerolului este derivatul nucleotidic citidindifosfat diacilglicerol:



Citidindifosfat-diacilglicerol (CDP-DAG)

## PROBLEME

- 7.1. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a ATP.
- 7.2. Coenzima A suferă o reacție de defosforilare (la C-3' al ribozei); produsul defosforilat, spre deosebire de compusul nativ, suferă reacția Malaprade; scrieți reacțiile ce au loc.
- 7.3. Biotina dă prin hidroliză un derivat al 3,4-diaminotiofanului care reacționează cu acidul periodic; scrieți reacțiile respective.
- 7.4. Scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a următorilor compuși: NMN, NAD, NADP.
- 7.5. Scrieți reacția Malaprade în cazul FMN și FAD.
- 7.6. Un derivat al acidului tetrahidrofolic este biopterina:



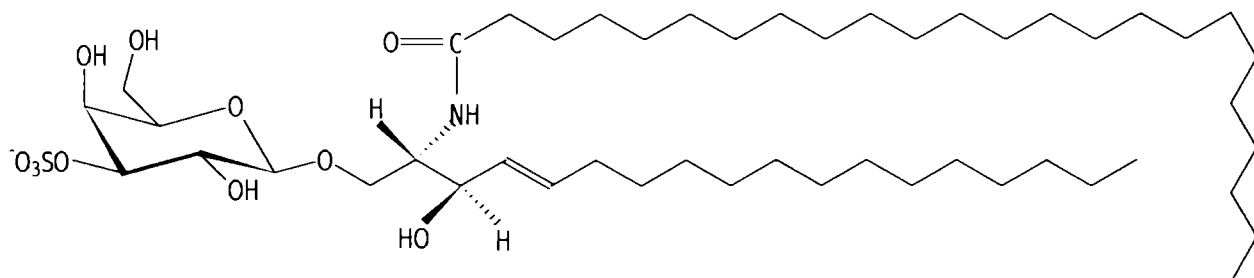
Biopterină

- scrieți reacția de oxidare cu acid periodic a acestui compus.
- 7.7. Indicați cum decurge reacția Malaprade în cazul adenozil metioninei și adenozin 5'-fosfosulfatului.
  - 7.8. UDP-Glucopiranozidul și UDP-galactopiranozidul sunt izomeri; analizați dacă reacția cu acidul periodic duce la același produs de reacție sau la produși diferiți.
  - 7.9. Aceeași întrebare ca la PROBLEMA 8 pentru UDP-N-acetilglucozaminid și UDP-N-acetilgalactozaminid.
  - 7.10. Comparați în termenii reacției Malaprade UDP-N-acetilgalactozaminid 4-sulfat cu UDP-N-acetilgalactozaminid 6-sulfat.
  - 7.11. Scrieți reacția Malaprade în cazul compusului citidindifosfat diacilglicerol.

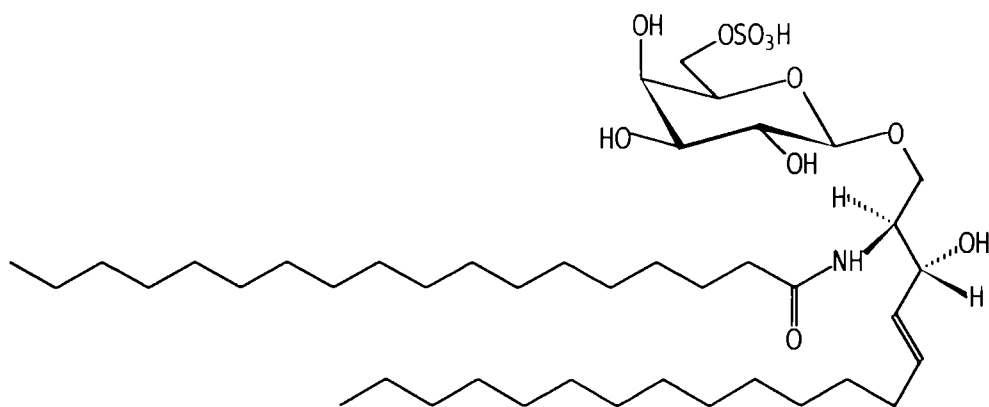
## 8.STEREOCHIMIA SULFATIDELOR

### 8.1.SULFATIDE DIN SERIA GALACTOZĂ

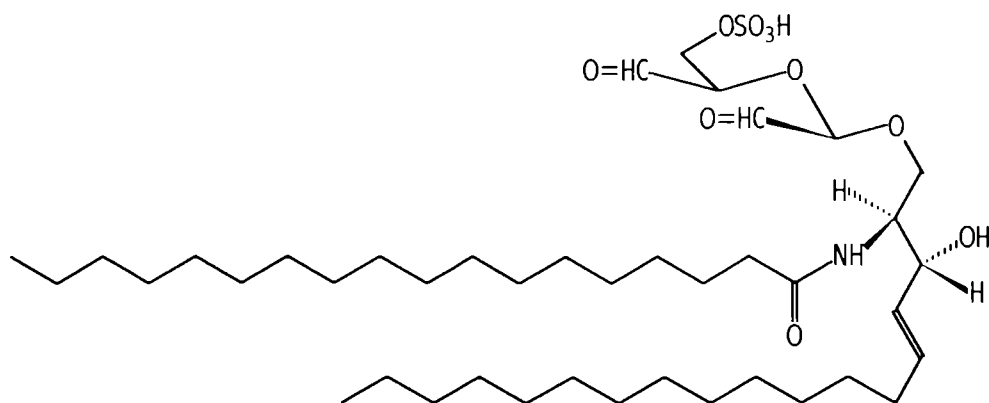
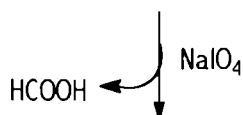
Din seria galactoză fac parte două sulfatide: un sulfatid natural, cerebrozid 3-sulfatul, și un sulfatid sintetic, cerebrozid 6-sulfat; de precizat că în natură există compuși care conțin gruparea sulfat grefată pe C-6 a unui glucid (v. mai departe). Cerebrozid 3-sulfatul nu reacționează cu acidul periodic în timp ce molecula de galactoză a cerebrozid 6-sulfatului este clivată de către acest reactiv. Această comportare fizico-chimică a celor doi compuși a constituit, alături de alte rezultate (spectroscopia în IR, spectroscopia RMN, permetilare-acetoliză, analiza constituenților chimici, interacția cu enzimele, etc) un argument decisiv în atribuirea structurii cerebrozid 3-sulfatului:



Cerebrozid 3- sulfat (sulfatid)



GalCer <sup>6</sup>- sulfat



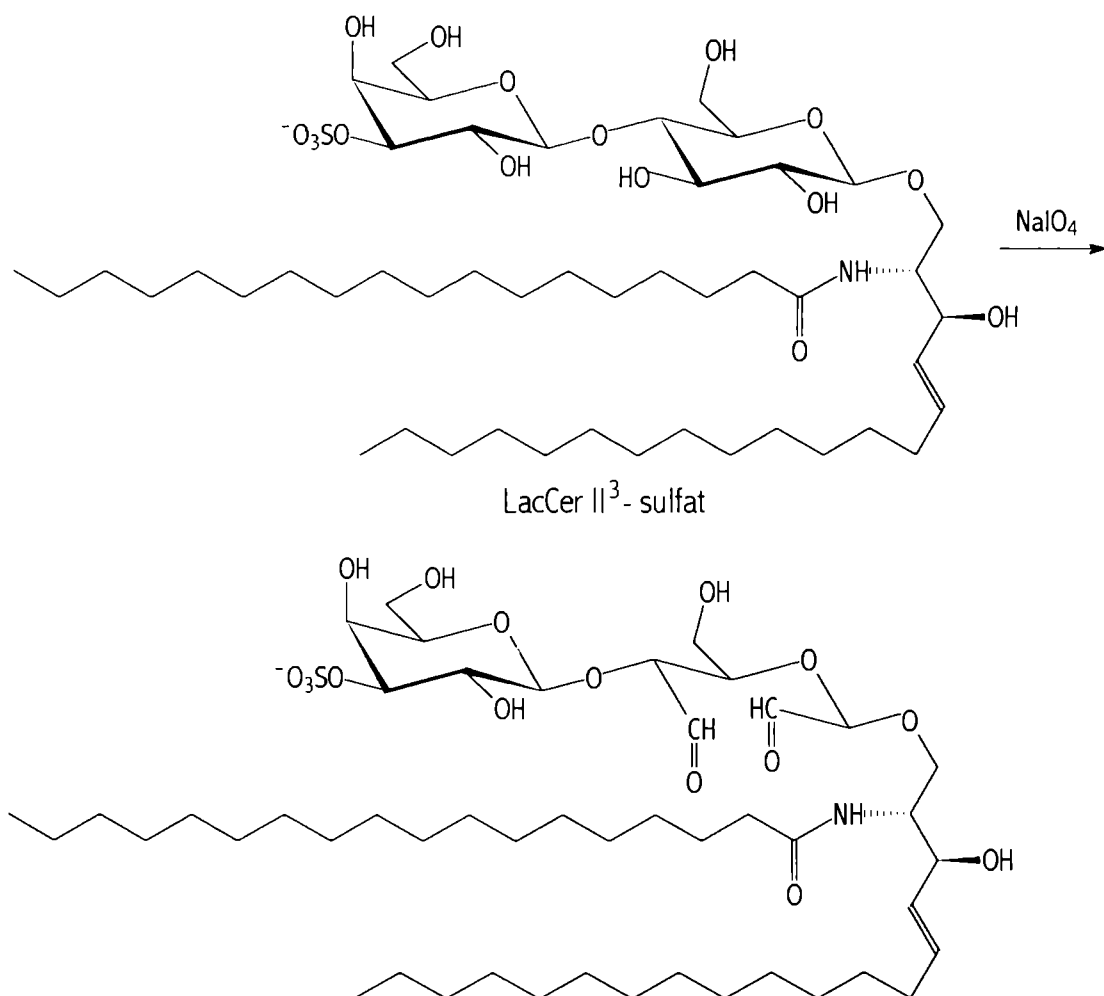
## 8.2.SULFATIDE DIN SERIA LACTOZĂ

Sulfatidul reprezentativ pentru această serie este sulfo-3Gal $\beta$ 1-4Glc $\beta$ 1-1'Cer (LacCer II<sup>3</sup>-sulfat). Sulfo-LacCer a fost găsit în rinichi uman (I. Martensson, 1966), intestinul subțire de câine (J. M. McKibbin, 1969) și mucoasa gastrică de suine (B. L. Slomiany și colab., 1974). Structura acestui compus a fost elucidată prin oxidare cu acid periodic, permetilare-acetoliză (pe compusul nativ și pe compusul desulfatat), acțiunea arilsulfatazei, spectroscopia RMN. Semnalele prezente în spectrul RMN <sup>1</sup>H sunt prezente în Tabelul 13 (G. Hanagata și colab., 1990).

Tabelul 13.Spectrul RMN-<sup>1</sup>H al sulfo-3Gal $\beta$ 1-4Glc $\beta$ 1-1'Cer.

| $\delta$ (ppm) | Semnificație, particularități                                                    |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 3,95           | H-4 a Gal; dublet                                                                |
| 4,04           | H-3 a Gal deplasat <i>downfield</i> datorită grupării ester sulfat; dublet dublu |
| 4,19           | H anomer al $\beta$ -Glc; dublet                                                 |
| 4,33           | H anomer al $\beta$ -Gal; dublet                                                 |

La oxidarea cu periodat a LacCer II<sup>3</sup>-sulfat, galactoza este neafectată dar glucoza este oxidată:



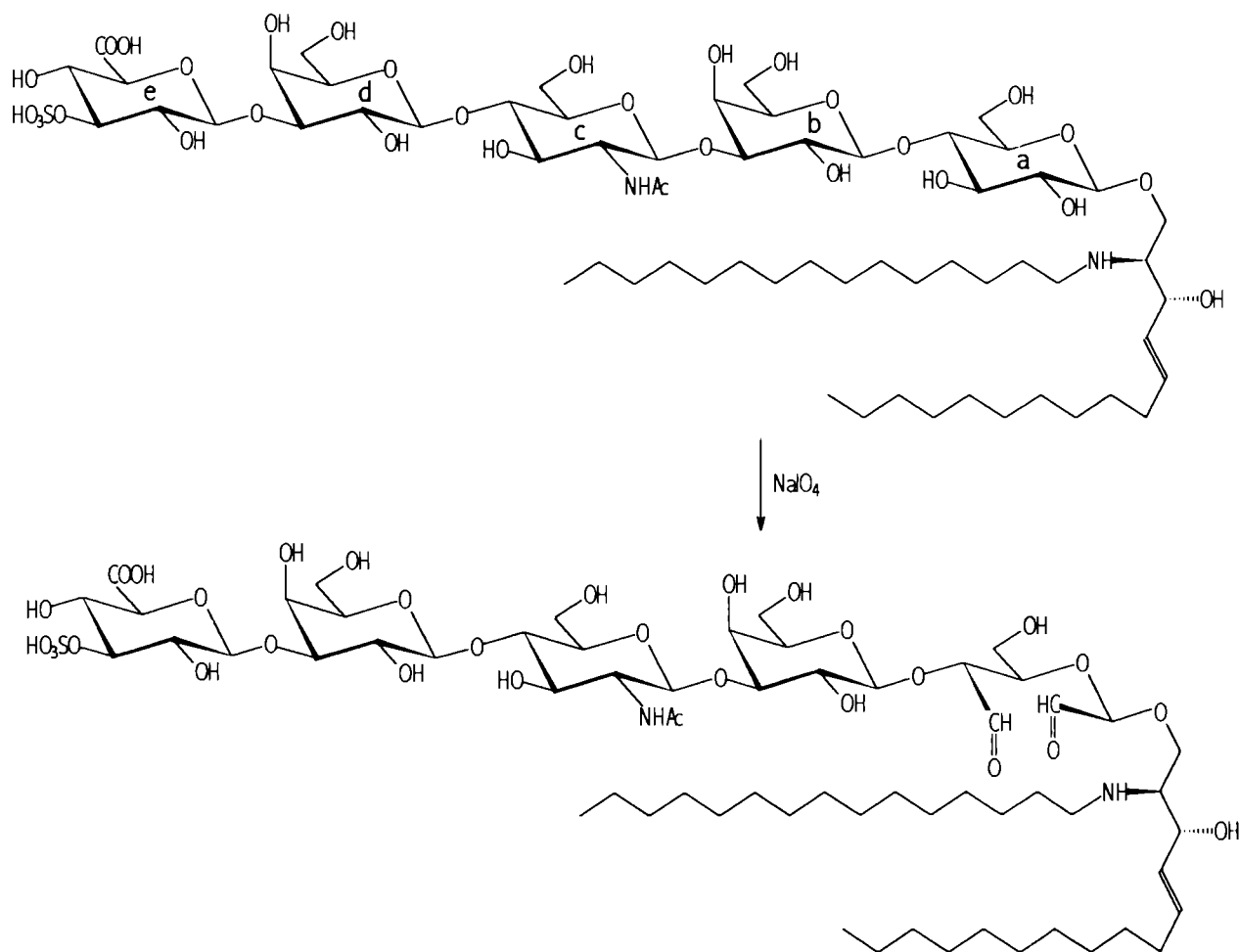
### 8.3.SULFATIDE GLUCURONILATE DIN SERIA NEOLACTOTETRAOZĂ

Se cunosc actualmente două sulfatide glucuronilate din seria neolacto:  $\text{HO}_3\text{S-3-D-GlcAp}\beta\text{1-3-D-Galp}\beta\text{1-4-D-GlcNAcp}\beta\text{1-3-D-Galp}\beta\text{1-4-D-Glep}\beta\text{1-1'Cer}$  și  $\text{HO}_3\text{S-3-D-GlcAp}\beta\text{1-3-D-Galp}\beta\text{1-4-D-GlcNAcp}\beta\text{1-3-D-Galp}\beta\text{1-4-D-GlcNAcp}\beta\text{1-3-D-Galp}\beta\text{1-4-D-Glep}\beta\text{1-1'Cer}$  (T. Nakano și colab., 1993). Spectrul RMN- $^1\text{H}$  al sulfo-pentaheozil-ceramidului este prezentat în Tabelul 14. (glucidele sunt indicate cu litere mici: a, b, etc).

Tabelul 14. Spectrul RMN- $^1\text{H}$  al sulfo-pentaheozil-ceramidului.

| $\delta$ (ppm) | Semnificația                               |
|----------------|--------------------------------------------|
| 5,541          | 1H, dt, J 5,0 și 7,0 Hz, H-5Cer            |
| 5,372          | 1H, dd, J 15,0 și 7,0 Hz, H-4Cer           |
| 4,675          | 1H, d, J 8,2 Hz, H-1c                      |
| 4,514          | 1H, d, J 7,6 Hz, H-1e                      |
| 4,310          | 1H, d, J 7,6 Hz, H-1b sau 1d               |
| 4,280          | 1H, d, J 7,3 Hz, H-1b sau 1d               |
| 4,172          | 1H, d, J 7,9 Hz, H-1a                      |
| 3,995          | 1H, t, J 9,1 Hz, H-3e                      |
| 1,827          | 3H, s, Nac                                 |
| 0,856          | 6H, t, J 6,8 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ |

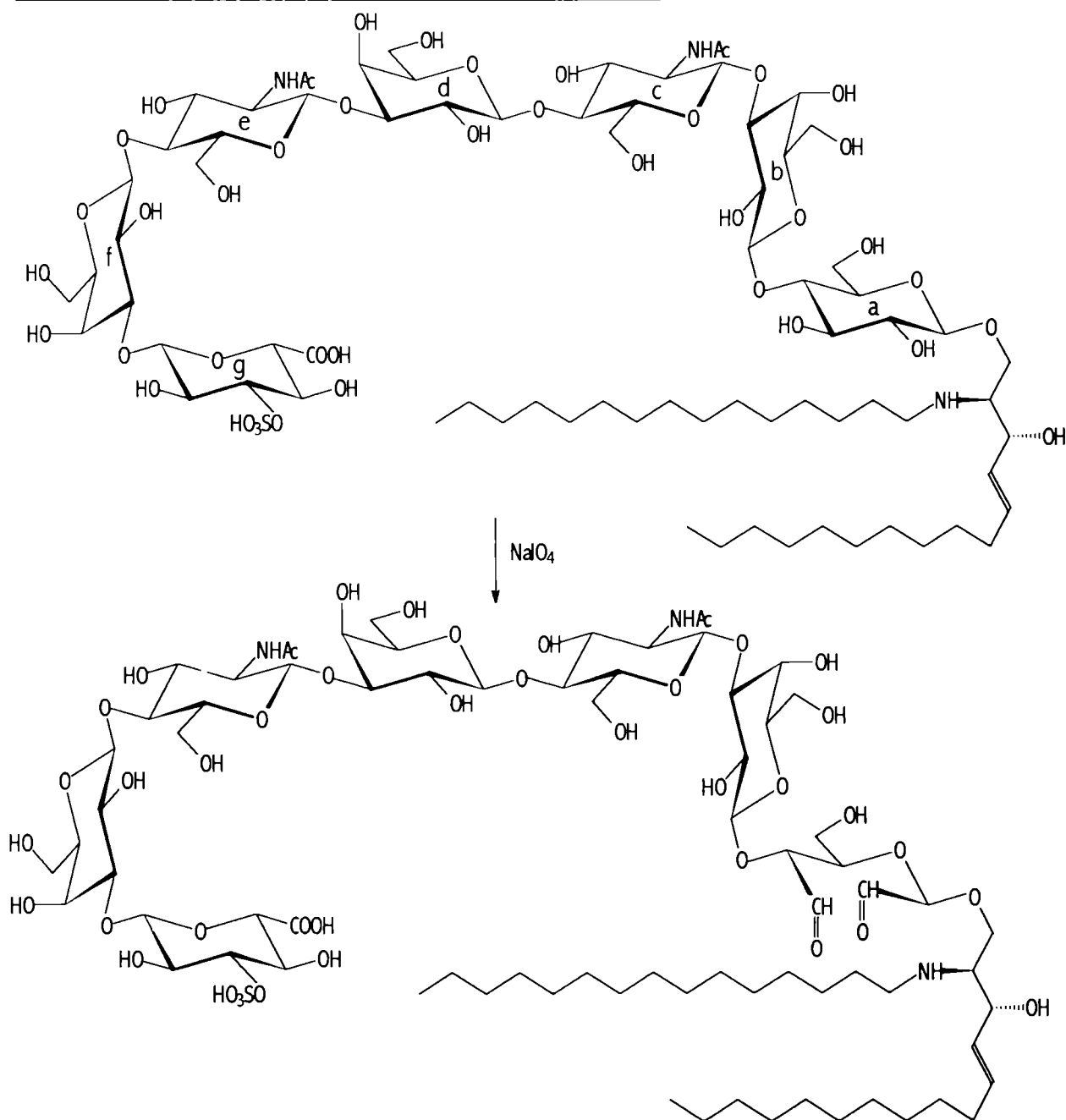
Oxidarea cu acid periodic decurge în felul următor:



În Tabelul 15 este prezentat spectrul RMN-<sup>1</sup>H al sulfo-heptahexozil-ceramidului (glucidele sunt indicate cu litere mici: a, b, etc).

Tabelul 15. Spectrul RMN-<sup>1</sup>H al sulfo-heptahexozil-ceramidului.

| δ (ppm) | Semnificația                                      |
|---------|---------------------------------------------------|
| 5,605   | 1H, dt, J 5,4 și 7,0 Hz, H-5Cer                   |
| 5,423   | 1H, dd, J 15,4 și 7,0 Hz, H-4Cer                  |
| 4,730   | 2H, d, J 7,7 Hz, H-1c și 1e                       |
| 4,553   | 1H, d, J 7,7 Hz, H-1g                             |
| 4,359   | 1H, d, J 7,3 Hz, H-1b, 1d sau 1f                  |
| 4,332   | 2H, d, J 7,3 Hz, H-1b, 1d sau 1f                  |
| 4,221   | 1H, d, J 7,7 Hz, H-1a                             |
| 4,039   | 1H, t, J 8,8 Hz, H-3g                             |
| 0,905   | 6H, t, J 7,3 Hz, 2CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |



#### 8.4.SULFO-TRIIHEXOZIL-CERAMIDE DIN SERIA MUCOTETRAOZĂ

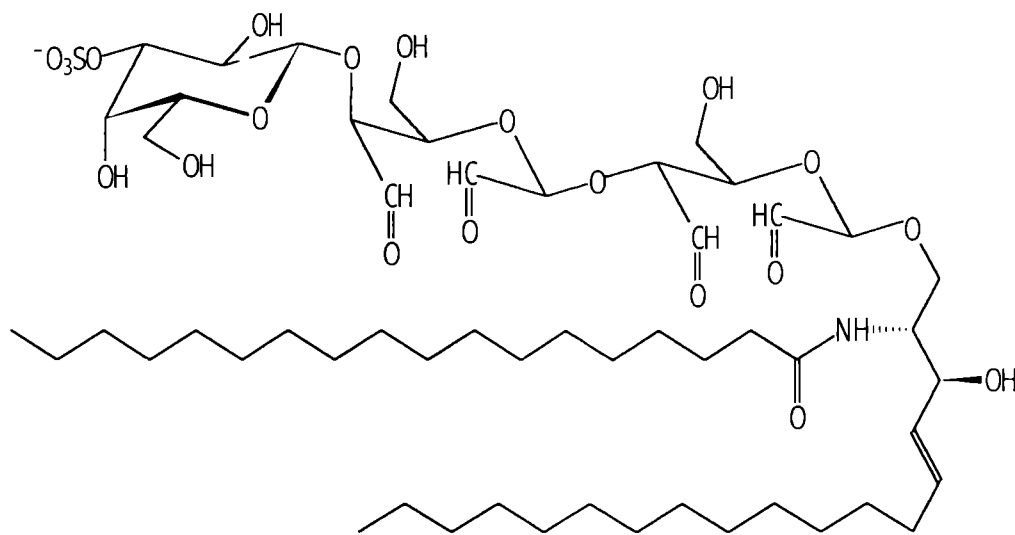
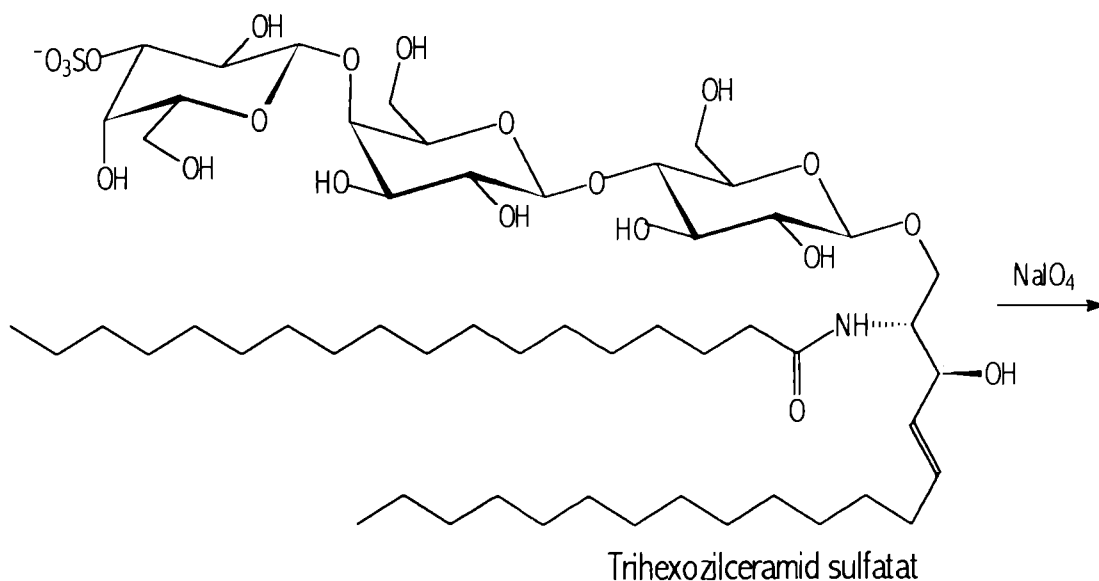
A. În mucoasa gastrică de la suine a fost găsit, alături de GalCer I<sup>1</sup> sulfat și LacCer II<sup>1</sup>-sulfat, și un trihexozilceramid sulfat (B. L. Slomiany și colab., 1974).

Toți trei compuși prezintă absorbție puternică la  $1240\text{ cm}^{-1}$  datorată întinderii legăturii S-O. Prezența unui maxim de absorbție la  $832\text{ cm}^{-1}$  (datorită vibrației C-O-S) în toate trei sulfatidele arată că gruparea hidroxil secundară a unui glucid conține o grupare ester sulfat. Trihexozilceramid sulfatul dă prin desulfatare galactozil-lactozil-ceramid.

Prin hidroliza acidă parțială a trihexozilceramid sulfatului rezultă: GlcCer, Gal-Glc-Cer, Gal-Gal-Glc-Cer.

Experimente de permetilare, urmate de hidroliză, reducere și acetoliză, a dus la următorii alditol acetați: 2,4,6-tri-O-metilgalactitol, 2,3,6-tri-O-metilgalactitol și 2,3,6-tri-O-metilglucitol.

Analiza glucidelor după tratarea cu periodat a trihexozilceramid sulfatului a arătat că jumătate din galactoză și glucoză erau distruse, în comparație cu cantitățile din aceste glucide recuperate din esterul sulfat intact. Pe de altă parte, oxidarea cu periodat a ceramid trihexozidului rezultat după desulfatare, a dus la distrugerea completă a galactozei și glucozei. Oxidarea cu acid periodic a sulfoglicolipidului intact decurge în felul următor:



## 8.5.1.SULFO-GANGLIOTRIOZIL-CERAMID

Din rinichi de șobolan a fost izolat un trihexozilceramid sulfatat din seria ganglio, adică gangliotriaozil-ceramid sulfat (sulfoglicolipidul A) (K. Tadano și I. Ishizuka, 1980; K. Tadano și I. Ishizuka, 1982). Compusul a fost purificat prin cromatografie de schimb ionic pe DEAE-Sephadex A-25 urmată de cromatografie de adsorbție pe silicagel.

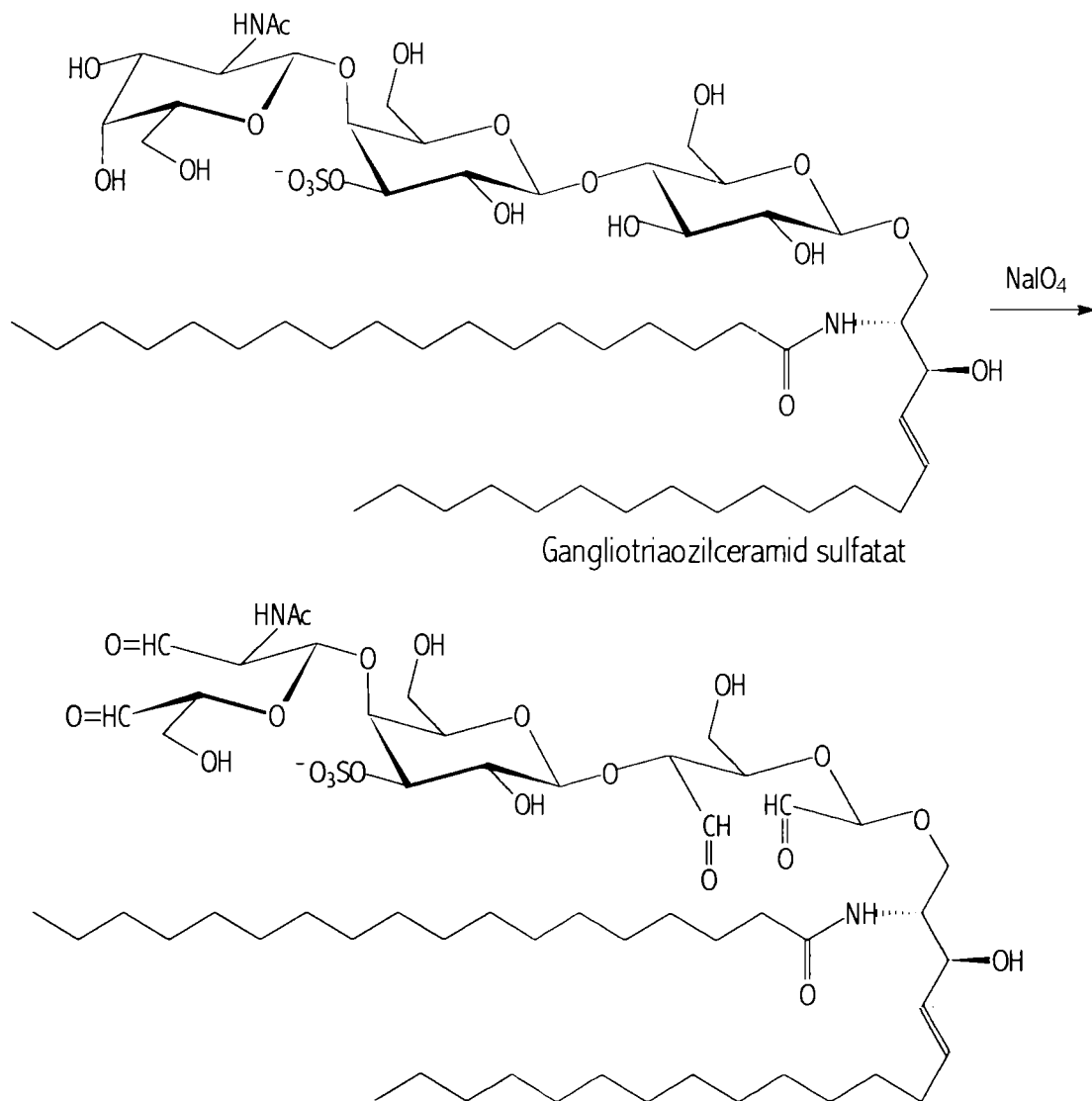
Spectrul IR al sulfo-glicolipidului A este foarte asemănător cu al GalCer 1'-sulfat cu excepția că raportul dintre absorbția la  $3600-3100\text{ cm}^{-1}$  (OH) și absorbția la  $2920-2840\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CH}_2-$ ) este mult mai mare. Absorbțiile la  $1230$  și  $815\text{ cm}^{-1}$  indică prezența unui ester sulfat ecuatorial al hexozei. Absorbția la  $890\text{ cm}^{-1}$  indică prezența a cel puțin unei configurații  $\beta$  a hexopiranozidului. Existența a două legături amidice în sulfoglicolipidul A a fost confirmată prin spectroscopia în IR: absorbția la  $1540$  și  $1635\text{ cm}^{-1}$  este mai mică decât în cazul globozidului (două legături amidice) dar mai mare decât a globotriaozilceramidului (o legătură amidică) (K. Tadano și I. Ishizuka, 1982). Oxidarea cu periodat-degradarea Smith a sulfolipidului A a dus la LacCer și LacCer sulfat.

Cromatografia gaz-lichid a sulfoglicolipidului A a arătat că acesta conține cantități echimolare de Gal, Glc, GalNAc. Acetații alditolilor parțial metilați obținuți din sulfoglicolipidul A conțin cantități aproximativ echimolare din următorii acetați: 2,3,6-tri-O-metilglucitol, 2,6-di-O-metilgalctitol și 3,4,6-tri-O-metil-2-deoxi-2-N-metilacetamidogalactitol. Aceste rezultate arată că esterul sulfat este atașat la o grupare ecuatorială a galactozei (C-3) sau glucozei (C-4) și că N-acetilgalactozamina este situată la capătul nereducător. Același tratament al glicolipidului desulfatat a arătat dispariția 2,6-di-O-metil-1,3,4,5-tetra-O-acetilgalactitol și apariția 2,3,6-tri-O-metil-1,4,5-tri-O-acetil-galactitol în producții obținuți prin permetilare-acetoliză. Acest rezultat arată că sulfatul este atașat la gruparea hidroxil C-3 a galactozei.

Spectrul RMP la  $45$  sau la  $58^\circ\text{C}$  a indicat un dublet la  $4,71\text{ ppm}$  ( $J=8,4\text{ Hz}$ ). Semnalul respectiv a fost atribuit protonului anomer al 2-deoxi-2-acetamido- $\beta$ -galactopiranozidului, deoarece valoarea deplasării chimice era apropiată de a GalNAc din gangliotriaitol ( $4,61\text{ ppm}$ ,  $J=7,5\text{ Hz}$ ) sau din globotetraitol ( $4,64\text{ ppm}$ ,  $J=8,0\text{ Hz}$ ). Dubletul distinct de la  $4,46\text{ ppm}$  ( $J=8,0\text{ Hz}$ ), observat prin măsurători la  $23,4^\circ\text{C}$ , era similar rezonanței datorată  $\beta$ -Gal implicată într-o legătură GalNAc $\beta$ 1-4 din oligozaharidul redus rezultat din gangliotriaozil-ceramid provenit din eritrocite de cobai ( $4,49\text{ ppm}$ ,  $J=7,2\text{ Hz}$ ), precum și similar cu rezonanța  $\beta$ -Gal implicată într-o legătură cu Gal $\alpha$ 1-4 în cadrul oligozaharidului redus provenit din globotriaozil-ceramid din rinichi de șobolan ( $4,59\text{ ppm}$ ,  $J=7,5\text{ Hz}$ ) sau din rinichii unui pacient cu maladia Fabry ( $4,59\text{ ppm}$ ,  $J=7,5\text{ Hz}$ ). Efectul de deecranare al grupării ecuatoriale 3-sulfat asupra rezonanței protonului anomer al Gal a fost de numai  $0,06\text{ ppm}$ . Spectrul RMP a arătat prezența unui proton anomer al 2-deoxi-2-acetamido- $\beta$ -galactopiranozidului terminal precum și prezența  $\beta$ -Gal în structura GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ -.

Cromatografia gaz-lichid a produșilor metanolizați, obținuți după oxidarea cu periodat a sulfoglicolipidului A nativ, a arătat degradarea completă a N-acetilgalactozaminei: a rezultat glicerol, derivând din GalNAc nesubstituită. Întrucât glucoza, care prezintă o legătură glicozidică în poziția 4, nu este afectată de această oxidare rezultă că acest glucid este legat glicozidic la baza sfingoidă, tocmai ca în LacCer sulfat, ganglioizid GD3, Gb4Cer, II<sup>3</sup>NeuAc-Gg4Cer. Toate unitățile glucidice ale sulfolipidului A sunt degradate prin oxidare cu trioxid cromic, în condiții în care prin oxidarea Gb4Cer numai o moleculă de Gal rămâne intactă. Acest rezultat sugerează că glucoza și N-acetilgalactozamina, care nu posedă ca substituent un ester sulfat acido-labil, conțin configurația  $\beta$ -anomeră. Rezultatul de mai sus, corelat cu rezultatele de la RMP, arată că toate resturile glucidice din sulfoglicolipidul A prezintă legătura  $\beta$ -glicozidică. Prin urmare structura sulfoglicolipidului A este următoarea: GalNAc $\beta$ 1-4( $\text{HSO}_3$ -3)Gal $\beta$ 1-4Glc $\beta$ 1-1'Cer.

Oxidarea cu acid periodic a sulfo-glicosfingolipidului nativ decurge în felul următor:



### 8.5.2.GANGLIOTRIOZILCERAMID DI-SULFATAT

În rinichi de șobolan a fost găsit un sulfatoglicosfingolipid conținând două grupări ester sulfat numit sulfoglicolipidul P (K. Tadano și I. Ishizuka, 1981).

Spectrul IR al sulfo-glicolipidului P este similar celui al Gg3Cer sulfat cu excepția unei absorbții mai pronunțate la  $1240$  și  $820\text{ cm}^{-1}$  datorită grupării ester sulfat ecuatorială. Absența absorbției la  $850\text{ cm}^{-1}$  arată că legăturile ester se găsesc exclusiv în configurația ecuatorială, gruparea sulfat axială nefiind prezentă; în acest mod a fost exclusă atașarea grupării ester sulfat la hidroxilul C-4 al N-acetilgalactozaminci sau galactozei. Absorbția la  $890\text{ cm}^{-1}$  indică prezența a cel puțin unei configurații  $\beta$ -anomere a hexopiranozidului.

Prin analiza glucidelor componente, prin cromatografie gaz-lichid, s-a arătat că sulfolipidul P conține câte un mol din următoarele glucide: galactoză, glucoza și N-acetilgalactozamina. Rezultatul analizei sulfatului a stabilit prezența a două grupări ester sulfat, în acord cu absorbția mai pronunțată a grupării ester sulfat ( $1240\text{ cm}^{-1}$ ) în spectrul IR.

Sulfoglicolipidul P, supus permetilării, acetolizei, reducerii și acetilării, dădea acetații următorilor compuși: 2,3,6-tri-O-metilglucitol, 2,6-di-O-metilgalactitol și 4,6-di-O-metil-2-N-

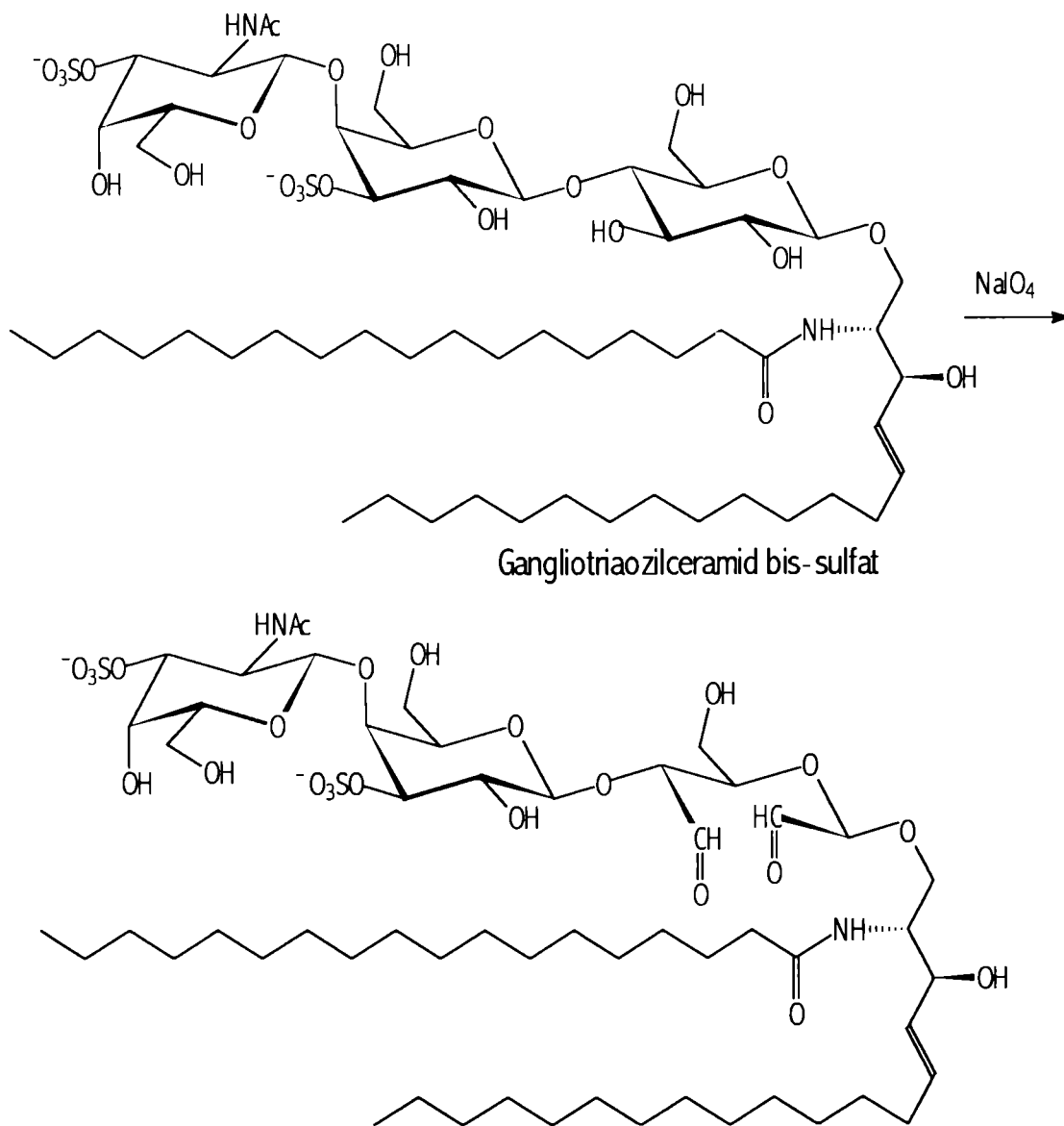
metilacetamido-2-deoxigalactitol în proporții echimoleculare. Acest rezultat a fost confirmat prin sistemul gaz-cromatografie - spectrometrie de masă.

S-a arătat că galactoză, glucoza, precum și N-acetilgalactozamina sunt rezistente la tratamentul cu periodat al sulfoglicolipidului P, în condiții în care expunerea Gg3Cer sulfatului la acest reactiv duce la degradarea completă a N-acetilgalactozaminei. Acest rezultat sugerează că glucoza este legată la baza sfingoidă iar grupările hidroxil C-3 ale galactozei și galactozaminei sunt ambele ocupate. Rezultatele oxidării cu periodat sunt în bun acord cu studiile de permethylare, sugerând că grupările ester sulfat sunt atașate la grupările hidroxil C-3 ale resturilor de galactoză și N-acetilgalactozamină.

Desulfatarea sulfoglicolipidului P ducea la Gg3Cer sulfat; în condiții mai energice sulfoglicolipidul P era transformat complet în: Gg3Cer sulfat, Gg3Cer și LacCer.

Conform rezultatelor de mai sus i s-a atribuit sulfoglicolipidului P structura următoare:  $\text{HISO}_3\text{-3GalNAc}\beta\text{1-4(HISO}_3\text{-3)Gal}\beta\text{1-4Glc}\beta\text{1-1'Cer}$ .

Oxidarea cu acid periodic a compusului nativ duce la distrugerea glucozei numai la concentrații ridicate de reactiv:



Într-un extract lipidic din rinichi de șobolan a fost găsit un tetraglicozil-ceramid bis-sulfatat numit sulfoglicolipidul Q. Analiza compoziției acestui compus a arătat că porțiunea glucidică este formată din doi moli galactoză, un mol glucoză și un mol N-acetilgalactozamină. Analiza colorimetrică a indicat prezența a doi moli sulfat ca grupări ester.

Spectrul IR al sulfoglicolipidului Q este similar celui al bis-sulfo-Gg3Cer din aceeași sursă. Absorbția la  $1060\text{ cm}^{-1}$ , datorată legăturii C-OH, este mai pronunțată decât în bis-sulfo-Gg3Cer indicând că sulfoglicolipidul Q conține în moleculă un fragment glucidic suplimentar. Absorbția mai intensă la  $1240\text{ cm}^{-1}$  (ester sulfat), în cazul sulfoglicolipidului Q decât în monosulfo-Gg3Cer, era în bun acord cu rezultatele analizei chimice a sulfatului. Absorbția la  $815\text{ cm}^{-1}$  și absența benzii  $850\text{ cm}^{-1}$  demonstrează că sulfoglicolipidul Q conține grupări ester sulfat ecuatoriale. Absorbția la  $890\text{ cm}^{-1}$  indică prezența a cel puțin unei configurații  $\beta$ -anomere a hexopiranozidului.

Permetilarea sulfoglicolipidului Q nativ ducea, după acetoliză, reducere și acetilare, la acetații următorilor compuși: 2,3,6-tri-O-metil-glucitol, 2,6-di-O-metilgalactitol, 4,6-di-O-metil-2-N-metil-acetamidogalactitol și 2,4,6-tri-O-metilgalactitol, în proporții echimolare. Rezultatele permetilării, împreună cu spectroscopia IR, au arătat că grupările ester sulfat ar putea fi atașate la doi hidroxili ecuatoriali localizați pe C-3 ai GalNAc, C-3 Gal sau C-4 Glc.

Expunerea sulfoglicolipidului Q la oxidarea cu periodat a arătat că toate componentele glucidice erau rezistente la oxidare. Rezistența glucozei substituie în poziția 4 a sugerat că glucoza este legată la baza sfingoidă. Prin urmare atașarea grupării ester sulfat la C-4 al glucozei a fost exclusă. Rezistența Gal și GalNAc la oxidarea cu periodat a sugerat că grupările hidroxil C-3, atât a Gal cât și a GalNAc, sunt ocupate. Aceste rezultate ale oxidării cu periodat sunt în acord cu studiile de permetilare.

Deoarece atașarea posibilă a grupării ester sulfat la C-4 a Gal a fost exclusă de către rezultatul spectroscopiei IR (absența grupării ester sulfat axiale), s-a sugerat că grupările ester sulfat sunt atașate la hidroxilii C-3 ai GalNAc și/sau Gal.

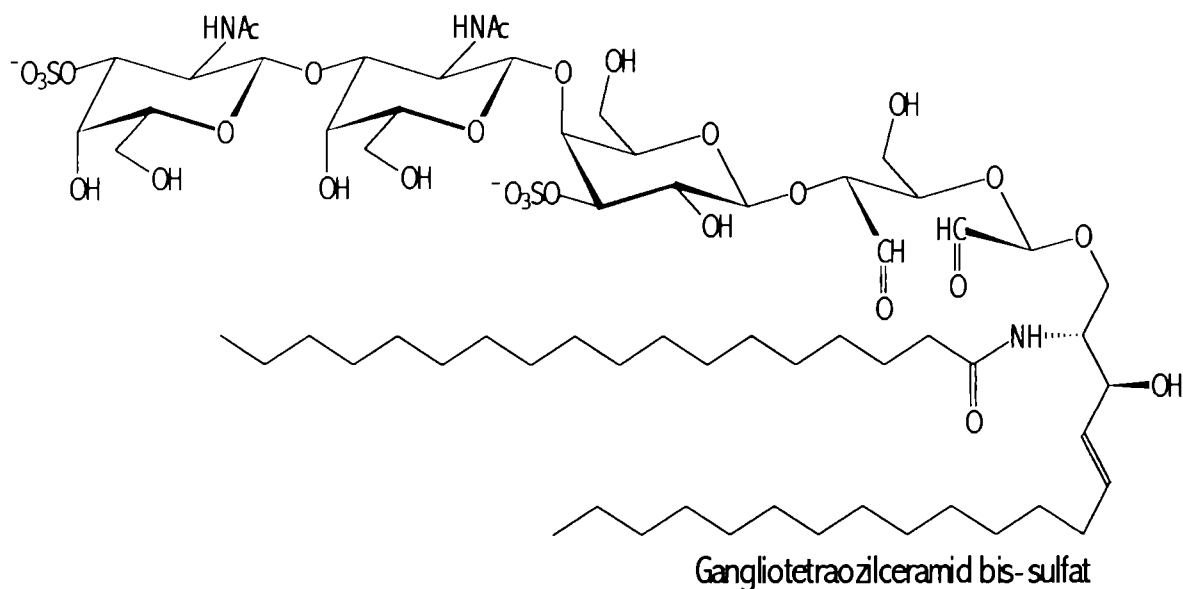
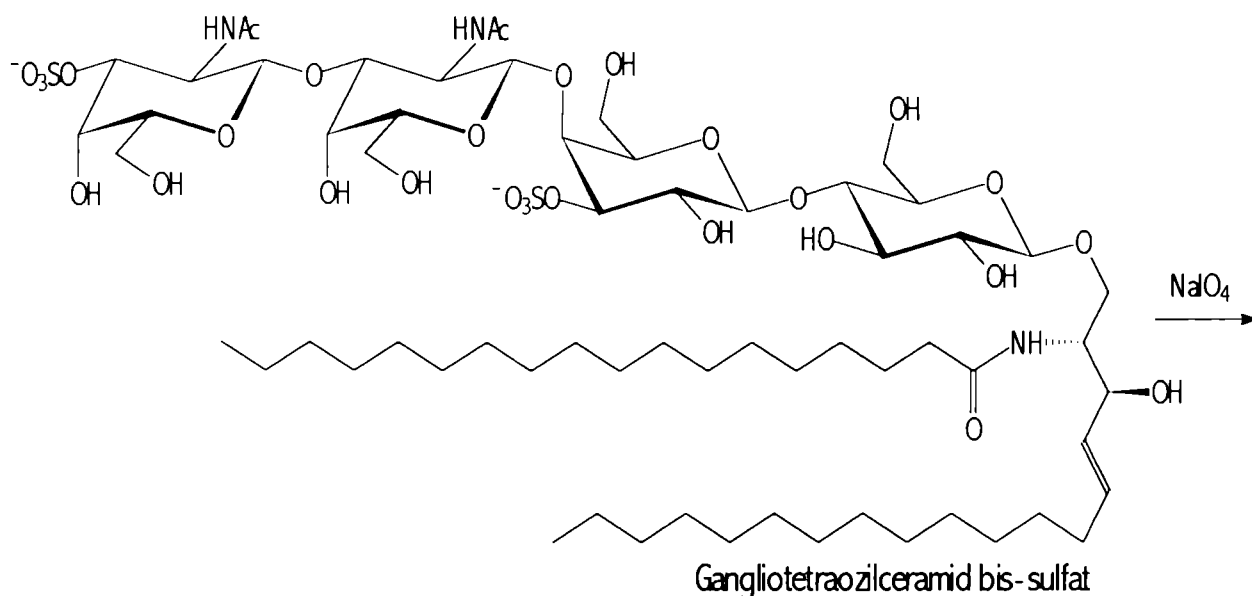
Hidroliza acidă parțială a sulfoglicolipidului Q ducea la sulfoglicolipidul Q-I desulfatat (DSQ-I) și la LacCer. LacCer ca produs de hidroliză a sulfoglicolipidului Q a indicat că unul din cele două resturi Gal este atașat la Glc. DSQ-I conține Gal, Glc și GalNAc în raportul molar 2:1:1. DSQ-I permetilat dădea, după acetoliză, reducere și acetilare, acetații următorilor hexitoli: 2,3,6-tri-O-metilglucitol, 2,6-di-O-metilgalactitol, 4,6-di-O-metil-2-N-metilacetamidogalactitol și 2,3,4,6-tetra-O-metilgalactitol. Dispariția 2,4,6-tri-O-metilgalactitol acetatului și apariția 2,3,4,6-tetra-O-metilgalactitol acetatului ca produs de permetilare-acetoliză a lui DSQ-I arată că gruparea ester sulfat este atașată la C-3 al galactozei terminale. Oxidarea cu periodat a DSQ-I, în paralel cu ganglioizidul GM1a, ducea la degradarea a un mol de Gal, în acord cu studiile de permetilare. Tot experimentele de permetilare au sugerat că cel de-al doilea ester sulfat se găsește la C-3 al Gal interne, și nu pe N-acetilgalactozamină ca în bis-sulfo-Gg3Cer (K. Tadano și colab., 1982).

Din rezultatele de mai sus a fost atribuită structura lui DSQ-I ca fiind Gal1-3GalNAc1-4( $\text{HSO}_3$ -3)Gal1-4GlcCer și a sulfoglicolipidului Q ca fiind ( $\text{HSO}_3$ -3)Gal1-3GalNAc1-4( $\text{HSO}_3$ -3)Gal1-4GlcCer.

Determinarea configurației anomere s-a realizat prin două metode: oxidarea cu trioxid de crom și spectroscopia RMN. Toate unitățile glucidice ale lui DSQ-I erau oxidate cu trioxid cromatic; experimente în paralel utilizând Gb3Cer și Gb4Cer au arătat că un mol de Gal nu era degradată. Aceste rezultate sugerează că Glc, GalNAc și cele două resturi Gal conțin configurația  $\beta$ -anomeră. Spectrul RMP al sulfoglicolipidului Q în cloroform-metanol este similar cu cel al monosulfo- și bis-sulfo-Gg3Cer, cu excepția unei perechi de semnale foarte intense care au fost atribuite protonilor anomeri ai  $\beta$ -galactozei terminale și ai  $\beta$ -galactozei din restul dizaharidic GalNAc1-4Gal $\beta$ 1-. O altă pereche de semnale a fost atribuită protonului anomer al  $\beta$ -N-acetilgalactozaminei din restul dizaharidic Gal1-3GalNAc $\beta$ 1-. Spectrul RMP în

dimetil sulfoxid deuterat a confirmat configurația  $\beta$  a Gal terminale, a N-acetil-galactozaminci și al celui de-al doilea rest de Gal.

Oxidarea cu acid periodic al glicosfingolipidului di-sulfatat nativ afectează exclusiv glucoza dar numai la concentrații ridicate de reactiv:

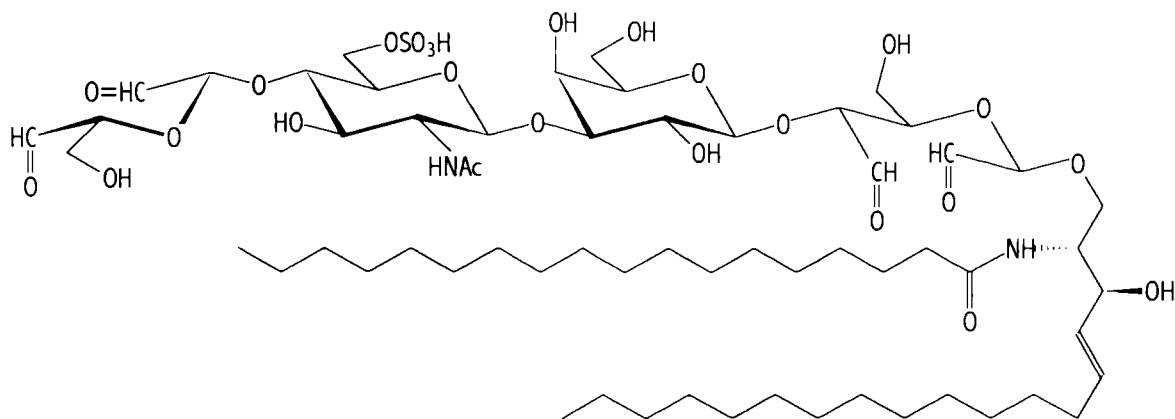
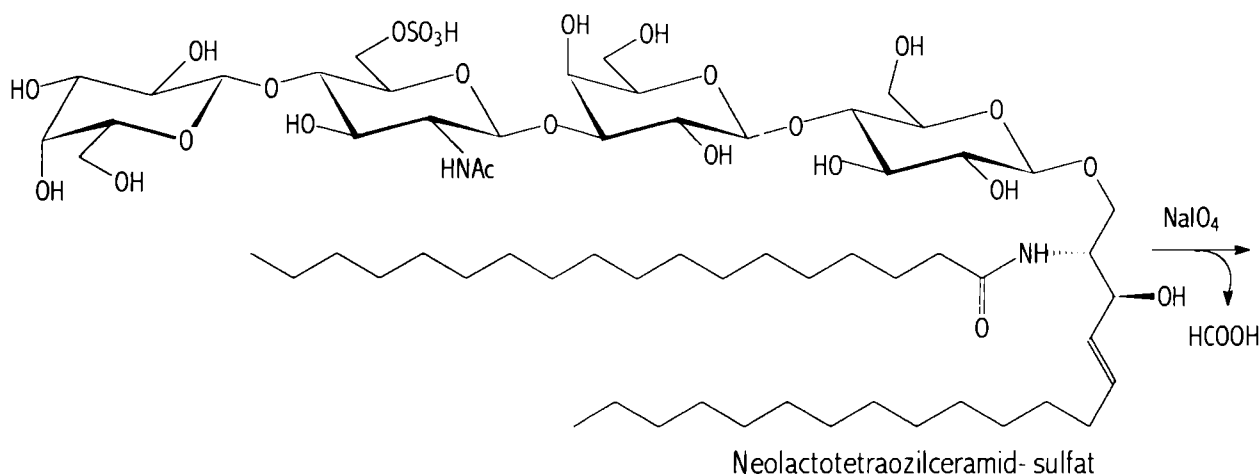


S-a relatat că deplasările chimice ale protonilor GalNAc s-au strămutat downfield cu 0,21 ppm și cu 0,25 ppm, în ganglioizidele GD1a și, respectiv, GM1a, datorită efectului AS atașat la gruparea hidroxil de la C-3 a Gal vecine. În mod contrar, efectul grupării ester sulfat de la C-3 a Gal asupra rezonanței protonului anomer a GalNAc din bis-sulfo-Gg4Cer este neglijabil, fiind similar celui din bis-sulfo-Gg3Cer. Spectrul de masă al di-desulfo-glicolipidului Q metilat a fost similar cu spectrul Gg4Cer metilat, cu excepția unor schimbări de masă datorate metilării cu iodură de trideuteriometil în loc de iodură de metil.

Rezultatele de mai sus, împreună cu oxidarea cu trioxid cromic, au arătat că toate resturile glucidice din sulfoglicolipidul Q sunt legate  $\beta$ -glicozidic. Din aceste date a fost propusă structura completă a sulfoglicolipidului Q:  $\text{HSO}_3\text{-3Gal}\beta\text{1-3GalNAc}\beta\text{1-4}(\text{HSO}_3\text{-3})\text{Gal}\beta\text{1-4Glc}\beta\text{1-1'}\text{Cer}$ .

## 8.6.SULFOGLICOSFINGOLIPIDE DIN SERIA NEOLACTOTETRAOZĂ

Din mucoasa gastrică de suine a fost izolat un glicosfingolipid sulfatat din seria neolacto, nLc4Cer sulfat, având structura Gal $\beta$ 1-4(IISO<sub>3</sub>-6)GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc  $\beta$ 1-1'Cer (B. L. Slomiany și A. Slomiany, 1978):



Spectrul IR al acestui glicolipid seamănă cu cel al glicosfingolipidelor neutre cu excepția prezenței suplimentare a unei absorbții puternice la  $1240\text{ cm}^{-1}$  și un maxim la  $820\text{ cm}^{-1}$ . Absorbția la  $1240\text{ cm}^{-1}$  indică prezența grupării ester sulfat în timp ce maximum de la  $820\text{ cm}^{-1}$  indică faptul că este sulfatată gruparea hidroxil primară a glucidului.

Glicolipidul nativ, dar nu produsul lui de desulfatare, reacționează ca sulfolipid în testul lui Kean (1968) și conține un mol sulfat/mol de glucoză. Solvoliza acidă (desulfatarea) glicolipidului izolat ducea la un compus neutru care migra cu viteză mai mare la CSS. Cromatografia gaz-lichid a alditol acetaților și metil glicozizilor, formați din porțiunea carbohidrat a glicolipidului, a stabilit prezența galactozei, glucozei și N-acetilgalactozaminei în raport molar 2:1:1. Aceste rezultate arată în mod clar că glicolipidul conține o catenă tetrahexozil la care este atașat un rest sulfat.

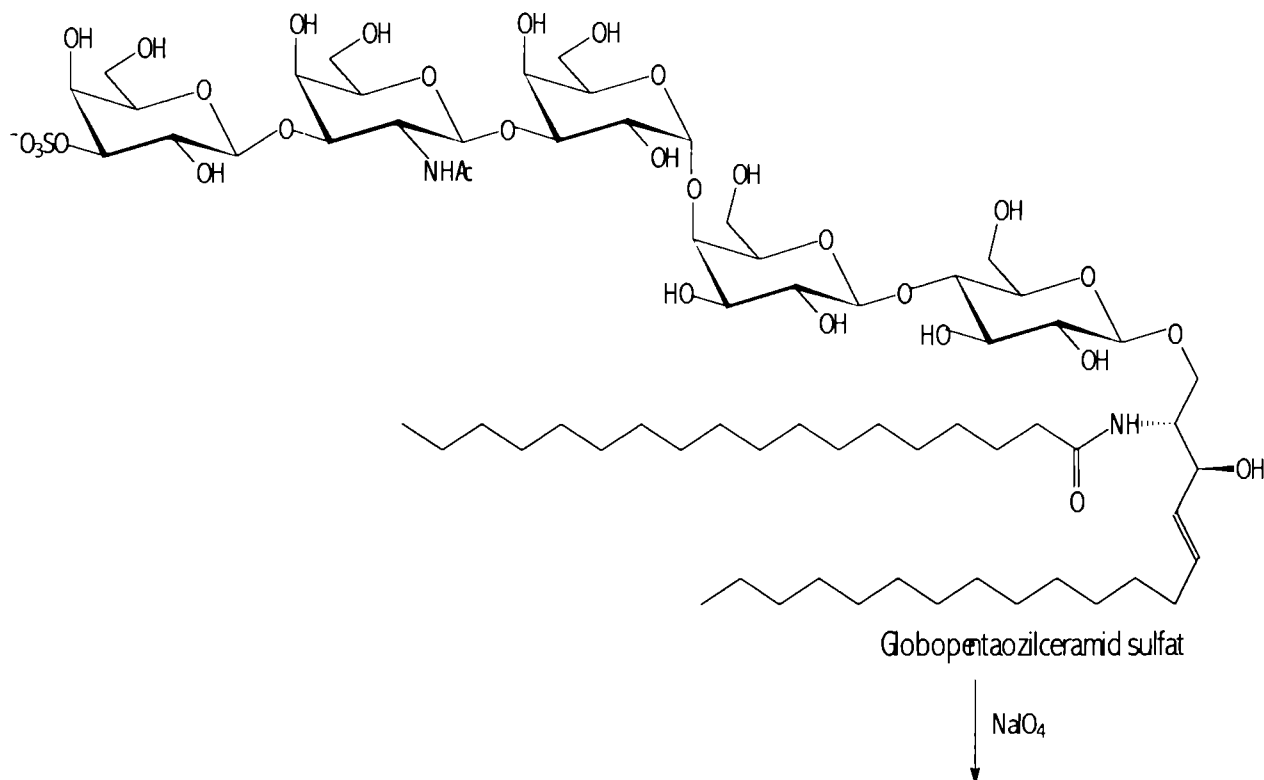
Aranjarea secvențială a unităților glucidice și configurația anomeră a legăturilor glicozidice din catena tetrazaharidică a glicolipidului studiat a fost elucidată cu ajutorul glicozidazelor specifice. Glicolipidul nativ precum și glicolipidul desulfatat nu erau hidrolizate de către  $\alpha$ -galactozidază și  $\beta$ -N-acetilhexozaminidază, dar ambii erau hidrolizați la ceramid trihexozid de către  $\beta$ -galactozidază. Nici  $\beta$ -N-acetilhexozaminidaza nici  $\alpha$ -galactozidaza nici  $\beta$ -galactozidaza nu hidrolizează mai departe ceramid trihexozidul derivat din glicolipid nativ. În schimb ceramid trihexozidul format din glicolipidul desulfatat era convertit cu ușurință la ceramid dihexozid (Gal-Glc-Cer) prin incubare cu  $\beta$ -N-acetilhexozaminidază. Ceramid

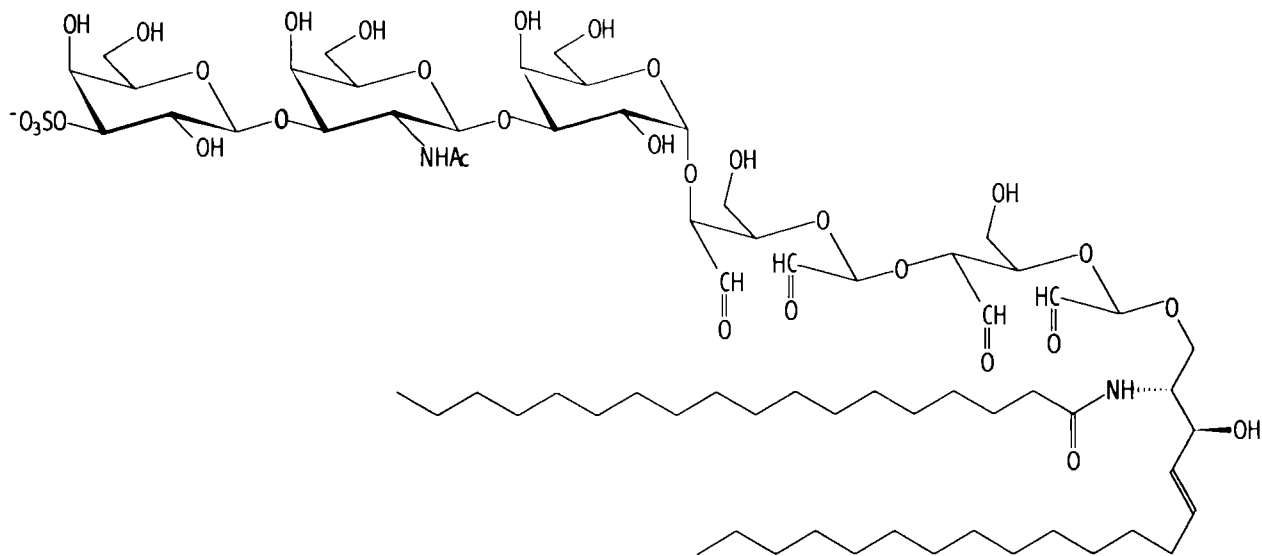
dihexozidul era degradat mai departe la glucozil ceramid de către  $\beta$ -galactozidază. Rezultatele hidrolizei enzimice de mai sus arată că glicolipidul desulfatat are structura: Gal $\beta$ -GlcNAc $\beta$ -Gal $\beta$ -Glc $\beta$ -Cer. Rezistența trihexozid ceramidului, derivat din glicolipidul nativ, la hidroliza mai avansată de către glicozidază sugerează că glicolipidul nativ conține gruparea ester sulfat situată pe restul subterminal de GlcNAc al sulfo-GSL nativ.

Poziția de legare a grupării ester sulfat la GlcNAc precum și pozițiile legăturilor dintre glucide în glicolipidul studiat au fost stabilite prin oxidarea cu periodat (v. mai sus) și analiza de metilare. Oxidarea cu periodat a glicolipidului nativ ducea la pierderea unui rest de Gal; aceeași reacție ducea la pierderea unui rest GlcNAc din compusul obținut prin hidroliza cu  $\beta$ -galactozidază. Aceste rezultate sugerează că restul N-acetilglucozamină subterminal din glicolipidul nativ este substituit la C-3 sau C-4 cu galactoză și la C-6 cu gruparea ester sulfat. Glicolipidul permetilat dădea, după hidroliză, reducere și acetilare următorii acetati: 2,3,4,6, -tetra-O-metilgalactitol, 2,4,6-tri-O-metilgalactitol, 2,3,6-tri-O-metilglucitol și 3-O-metil-N-metilacetamidoglucitol. Glicolipidul permetilat după desulfatare dădea următorii alditiol acetati: 2, 3,4,6-tetra-O-metilgalactitol, 2,4,6-tri-O-metilgalactitol, 2,3,6-tri-O-metilglucitol și 3,6-di-O-metil-N-metilacetamidoglucitol. Aceste rezultate indică fără dubiu că N-acetilglucozamina din catena oligozaharidică a glicolipidului intact este substituită la C-4 cu galactoză și la C-6 cu o grupare ester sulfat.

### 8.7.SULFO-GLOBO-PENTAOZILCERAMID

Dintr-un extract lipidic provenit din rinichi uman a fost izolat un GSL sulfatat cu structura HSO<sub>3</sub>–3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-3Gal $\alpha$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc $\beta$ 1-1'Cer (K. Nagai și colab., 1989):





Spectrul în IR al compusului era similar gangliotriaozilceramid sulfatului, cu excepția că a prezentat absorbții mai pronunțate la  $3100\text{--}3600\text{ cm}^{-1}$  (grupări hidroxil) și  $1060\text{ cm}^{-1}$  (C-OH) relative la  $2920$  și  $2840\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CH}_2-$ ). Absorbțiile la  $1240$  (întindere S-O) și  $810\text{ cm}^{-1}$  (vibrație C-O-S) au fost atribuite unei grupări ester sulfat ecuatorial a hexozei. Absența absorbțiilor la  $850$  și  $1740\text{ cm}^{-1}$  a sugerat că compusul nu posedă grupări ester sulfat axiale și nici grupări carboxil ester. Absorbția la  $890\text{ cm}^{-1}$  a indicat prezența a cel puțin unei configurații  $\beta$  anomere a hexopiranozidului.

Analiza compozițională a indicat că sulfo-glicosfingolipidul conține Gal, Glc și GalNAc în raportul molar 3:1:1. AG majori sunt, în ordinea scăzătoare a procentelor: acidul hexadecanoic, acidul tetracosanoic, acidul docosanoic și acidul octadecanoic. Nu au putut fi detectați 2-hidroxi AG. BCL componente sunt: 4-sfingenina și 4-hidroxisfinganina. Din deplasările chimice și constantele de cuplare (Tabelul 16) ale spectrului RMN  $^1\text{H}$  pentru sulfo-GSL s-a dedus că acesta conține o  $\alpha$ -hexoză, trei  $\beta$ -hexoze, și o  $\beta$ -N-acetilhexozamină. Apartenența la seria globo a fost dedusă din semnalul triplet al H-5 al  $\alpha$ -galactozei (4,12 ppm).

$\beta$ -Glucosa din sulfo-GSL este legată direct la ceramid după cum rezultă din semnalul triplet al H-2 din  $\beta$ -glucoză la 3,047 ppm. Aria peak-ului lui H-5 din sfingenină în regiunea olefinică este aproximativ 66% din cele ale protonilor anomeri, ceea ce este în acord cu procentul de 4-sfingenină obținut prin CGL.

Conținutul de ester sulfat al sulfo-GSL, determinat comparativ cu al cerebrozid-sulfatului, a indicat că este vorba despre un glicolipid monosulfat. Această concluzie a fost sprijinită și de eluția compusului la DEAE-Sephadex.

Analiza SM cu ioni secundari negativi a indicat următoarele. Ioni pseudomoleculari intensi ( $M$  minus  $\text{H}^-$ ) au fost detectați la  $m/z$  1551, 1579, 1593 și 1611, corespunzători speciilor ceramidice majore: 22:0, 24:0, 25:0 plus 4-sfingenină și 25:0 plus 4-hidroxi-sfinganină. Dintre aceștia, cel mai proeminent peak l-a dat acidul tetracosanoic și 4-sfingenina ( $m/z$  1579). Totodată au fost obținute fragmente ionice caracteristice datorate clivării secvențiale a legăturilor glicozidice. A fost observat ionul datorat hexozei terminale sulfatate la  $m/z$  241 ( $\text{HSO}_3\text{-Hex minus } 2\text{H}^-$ ). Peak-ul cu  $m/z$  444 era derivat din dizaharidul terminal nereducător cu o grupare ester sulfat ( $\text{HSO}_3\text{-Hex-O-HexNAc minus } 2\text{H}^-$ ). Similar, au fost observați ioni la  $m/z$  606 și 622 (trizaharid sulfat),  $m/z$  768 și 784 (tetrazaharid sulfat), și  $m/z$  946 (pentazaharid sulfat). Aceste date sugerează că sulfo-GSL din rinichi uman posedă o catenă neramificată cu o grupare ester sulfat pe hexoza de la capătul nereducător terminal. Rezultatele sunt sintetizate în Fig. 4.

Tabelul 16. Deplasările chimice și constantele de cuplare ale protonilor din globopentaozil-ceramidul sulfatat (SGb5) izolat din rinichi uman.

| Glicolipid        |                  | Deplasarea chimică |            |         |         |                      |
|-------------------|------------------|--------------------|------------|---------|---------|----------------------|
|                   |                  | Galβ1-3            | GalNAcβ1-3 | Galα1-4 | Galβ1-4 | Glcβ1-1'Cer          |
| GL-5 <sup>a</sup> | H-1              | 4,20               | 4,61       | 4,80    | 4,26    | 4,17                 |
| GL-7 <sup>a</sup> | H-1              | 4,24               | 4,57       | 4,81    | 4,26    | 4,19                 |
| SGb5              | H-1 <sup>b</sup> | 4,325              | 4,615      | 4,828   | 4,27    | 4,183                |
|                   | H-1 <sup>c</sup> | 4,319              | 4,584      | 4,804   | 4,26    | 4,184                |
|                   |                  |                    |            |         |         | (4,194) <sup>d</sup> |
|                   | H-2 <sup>c</sup> | 3,48               | 3,88       | 3,78    | 3,30    | 3,047                |
|                   | H-3 <sup>c</sup> | 3,93               | 3,69       | 3,62    | 3,45    | 3,37                 |
|                   | H-4 <sup>c</sup> | 3,974              | 3,861      | 3,974   | 3,818   | 3,30                 |

| Glicolipid        |                               | Constanta de cuplare |     |     |     |                    |
|-------------------|-------------------------------|----------------------|-----|-----|-----|--------------------|
|                   |                               |                      |     |     |     |                    |
| GL-5 <sup>a</sup> | J <sub>1,2</sub>              | 7,3                  | 8,3 | 3,9 | 7,3 | 7,3                |
| GL-7 <sup>a</sup> | J <sub>1,2</sub>              | 7,8                  | 8,3 | 2,9 | 7,8 | 8,3                |
| SGb5              | J <sub>1,2</sub> <sup>e</sup> | 7,8                  | 8,3 | 3,9 | 7,3 | 7,8                |
|                   | J <sub>1,2</sub> <sup>f</sup> | 7,8                  | 8,3 | 3,4 | 6,8 | 7,3                |
|                   |                               |                      |     |     |     | (7,8) <sup>d</sup> |
|                   | J <sub>2,3</sub> <sup>f</sup> | 9,2                  | 8,8 | 7,1 | 8,6 | 7,8                |
|                   | J <sub>3,4</sub> <sup>f</sup> | 3,9                  | 3,9 | 3,7 | 2,0 | 6,6                |
|                   |                               |                      |     |     |     |                    |

a, GL-5 este globopentaozilceramid (Gb5Cer); GL-7 este V<sup>3</sup>αNeuAc-Gb5Cer;  
b, precizia ± 0,001 ppm  
c, precizia ± 0,001 ppm  
d, semnalul H-1 al β-Glc atașate la 4-hidroxisfinganina  
e, precizia ± 0,49  
f, precizia ± 0,49

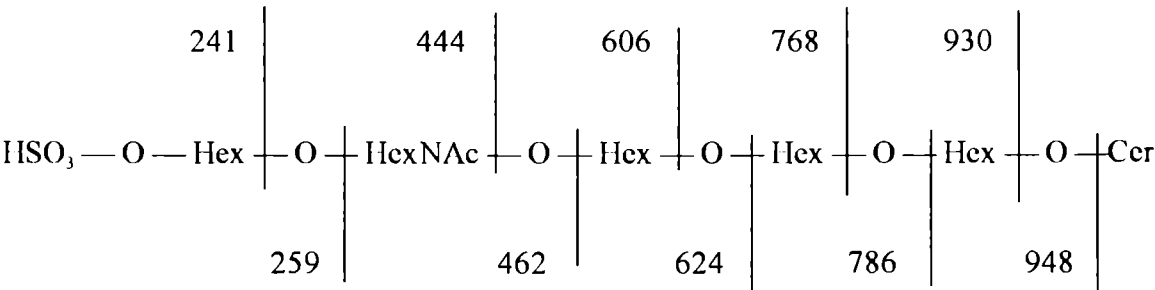


Fig. 4.Spectrometria de masă cu ioni secundari negativi a sulfo-globolipidului din rinichi uman.

Analiza de permetilare a GSL sulfatat a dus la următorii acetaji: 2,4,6-tri-O-metilgalactitol, 2,3,6-tri-O-metilgalactitol, 2,3,6-tri-O-metilglucitol, 4,6-di-O-metil-2-deoxi-2-N-metil-2-acetamidogalactitol în raportul molar 2:1:1:1.

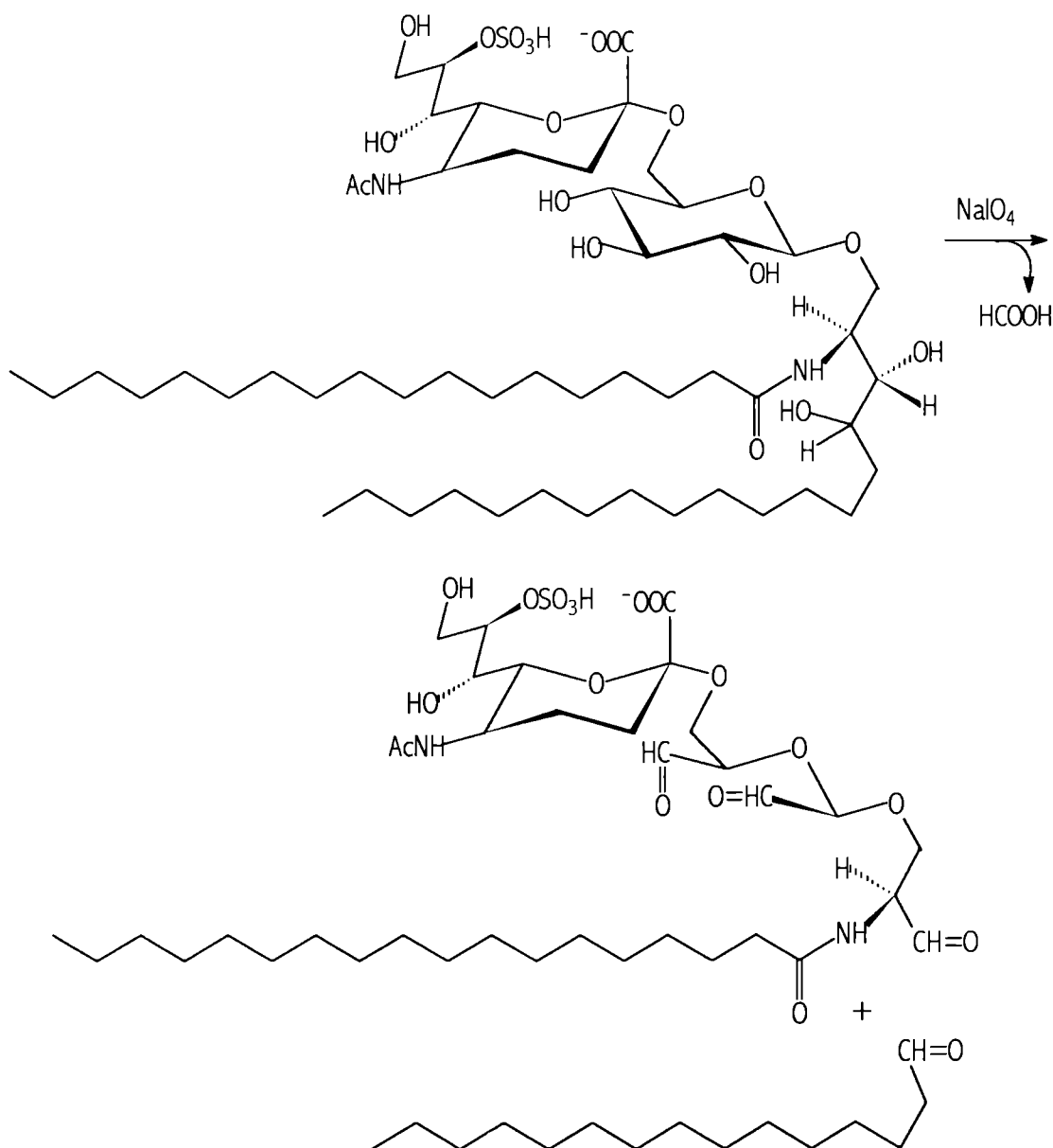
Substituția grupării sulfat pe Gal terminală în poziția 3 a fost confirmată prin metilare-solvoliză-remetilare. Pentru aceasta, GSL sulfatat din rinichi uman a fost permetilat, solvolizat pentru a îndepărta gruparea ester sulfat și remetilat cu  $C^{13}H_5I$  pentru a marca poziția de substituție a grupării sulfat pe Gal. Desulfatarea și remetilarea sulfo-GSL permetilat a dus la dispariția a un mol de 2,4,6-tri-O-metilgalactitol și apariția a un mol de 2,3,4,6-tetra-O-metilgalactitol. Apariția de 2,4,6-tri-O-metil-3-O-deuteriometilgalactitol acetat a stabilit că gruparea sulfat este atașată pe C-3 a Gal terminale nereducătoare.

Din analiza spectroscopică RMN COSY au rezultat următoarele. Regiunea spectrală a protonilor anomeri. a indicat prezența a cinci monozaharide. Un dublet cauzat de rezonanța H-1 la 4,184 ppm ( $J_{1,2} = 7,3$  Hz) cuplat cu rezonanțele lui H-2 la 3,047 ppm ( $J_{2,3} = 7,8$  Hz), și un dublet la 4,26 ppm ( $J_{1,2} = 6,8$  Hz), în spectrul bid

## 8.8. ESTER SULFAT AL UNUI IZOMER A GANGLIOZIDULUI GM4

Din gonade de arici de mare (*Echinocardium cordatum*) a fost separat un sialosfingolipid sulfatat, cu o structură relativ curioasă: sulfo-8NeuGc $\alpha$ 2-6Glc $\beta$ 1-1'Cer (N. K. Kochetkov și colab., 1976). Constituenții acestui compus au fost determinați prin următoarele reacții: sulfatul prin reacția cu rolizonat, acidul sialic prin reacția cu rezorcinol, sfingozina prin reacția cu ninhidrină, glucidele neutre ca alditol și aldnonitril acetati, acizii grași prin cromatografie gaz-lichid ca esteri metilici. Sfingozina a fost determinată și printr-o altă metodă: compusul nativ a fost oxidat cu periodat (v. mai jos) iar aldehydele rezultate au fost reduse cu  $\text{KBH}_4$  și dozate ca alcooli. Spectrul în IR al sulfo-sialolipidului a prezentat benzile uzuale ale unui glicolipid și, în plus, o bandă foarte intensă la  $1235\text{ cm}^{-1}$  datorată vibrației legăturii  $\text{S}\rightarrow\text{O}$  în sulfații ionici și o bandă la  $810\text{ cm}^{-1}$  cauzată de legătura  $\text{S}-\text{O}$  a esterului sulfat. Legarea acidului sialic la C-6 a glucozei a fost demonstrată în felul următor: glucidul rezultat prin permetilarea compusului parental și hidroliză era exclusiv metil $\beta$ - și metil $\alpha$ -2,3,4-tri-O-metilglucopiranozid.

Oxidarea cu periodat a decurs în felul următor:



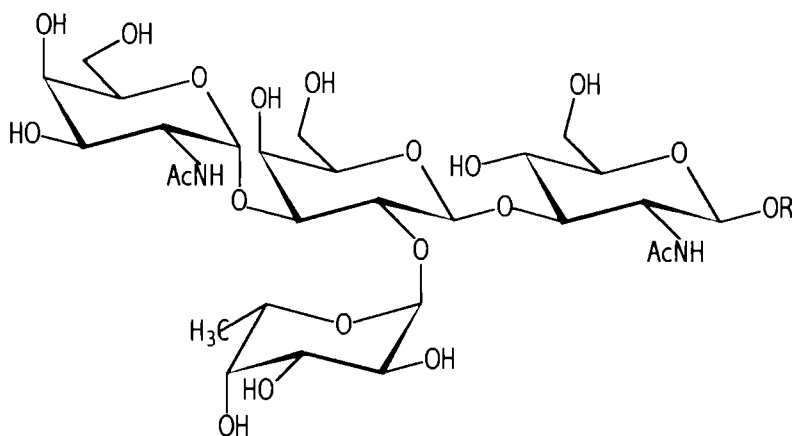
## 9. STEREOCHIMIA STRUCTURILOR OLIGOGLUCIDICE CU ACTIVITĂȚI DE GRUP SANGUIN

Suprafața eritrocitelor umane este acoperită de un mozaic complex de determinanți antigenici specifici de natură oligozaharidică. Există aproximativ 100 de determinanți de grup sanguin care aparțin la 21 de sisteme independente de grup sanguin uman. Cei mai studiați sunt determinanții antigenici ai sistemului de grup sanguin ABO și ai sistemului Lewis înrudit. Din studiul acestor sisteme, s-a stabilit o corelație definită între activitatea genelor concretizată în sinteza glicoziltransferazelor specifice și structura oligozaharidelor. Variația genetică se realizează prin intermediul glicoziltransferazelor specifice responsabile pentru sinteza determinanților heterozaharidici. De ex, gena H codifică o fucoziltransferază care leagă fucoza la un rest terminal de galactoză în precursorul heterozaharidic. Genele A, B, O sunt localizate pe cromozomul 9. Gena A codifică o N-acetilgalactozamin-glicoziltransferază, gena B codifică o galactoziltransferază, iar gena O codifică o enzimă inactivă. Glucidele sunt adăugate la oligozaharidul specific H. Gena Lewis (Le) codifică o altă fucoziltransferază, care leagă fucoză la un rest terminal de N-acetilglucozamină din precursor. Absența genei H dă naștere la determinantul specific Le<sup>a</sup>, în timp ce în absența ambelor gene, H și Le, apare produsul de interacție responsabil pentru specificitatea Le<sup>b</sup>. Elucidarea structurilor acestor determinanți oligozaharidici reprezintă un moment de referință în chimia carbohidraților. Cunoașterea acestor structuri este esențială pentru practica transfuziilor, dar și pentru clarificarea unor litigii în instanțe judecătorești și chiar pentru istoriografie. Ca o curiozitate, utilizarea carbohidraților din probe de țesut în analiza serologică a dus la stabilirea grupei sanguine și a ramurilor ancestrale a lui Tutankhamon.

După cum se observă, cea mai mare parte din structurile antigenelor prezentate mai jos sunt formate din 3-4 resturi glucidice (constituie excepție oligoglucidul sialil Lewis X care este format din șase resturi de monozaharide) și o varietate structurală relativ scăzută; în pofida acestei diversități scăzute, diferențele de activitate biologică sunt enorme. Rezultă de aici potențialul uriaș al structurilor glucidice de a îndeplini funcții biologice complexe într-o manieră extrem de precisă și de a realiza diferențe funcționale apreciabile prin intermediul unor diferențe structurale aparent lipsite de spectaculozitate.

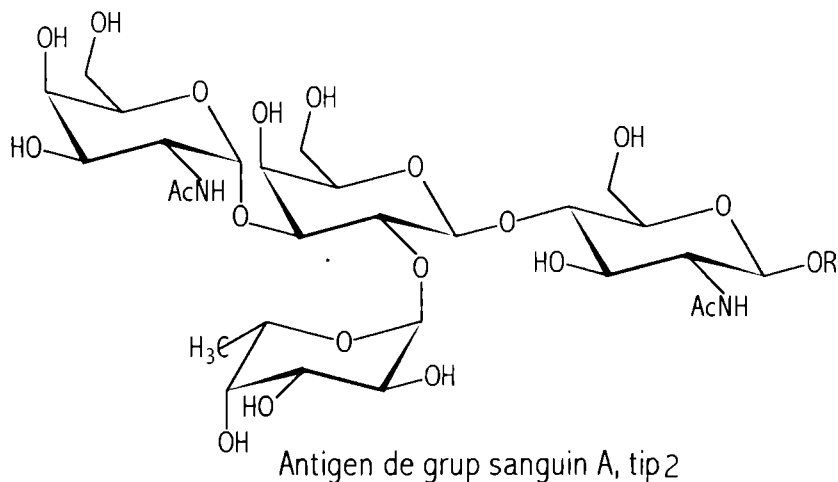
Cele mai cunoscute structuri oligoglucidice cu activitate de grup sanguin sunt următoarele:

Antigenul de grup sanguin A, tip 1 este  $\text{GalNAc}\alpha 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-2)\text{Gal}\beta 1-3\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:

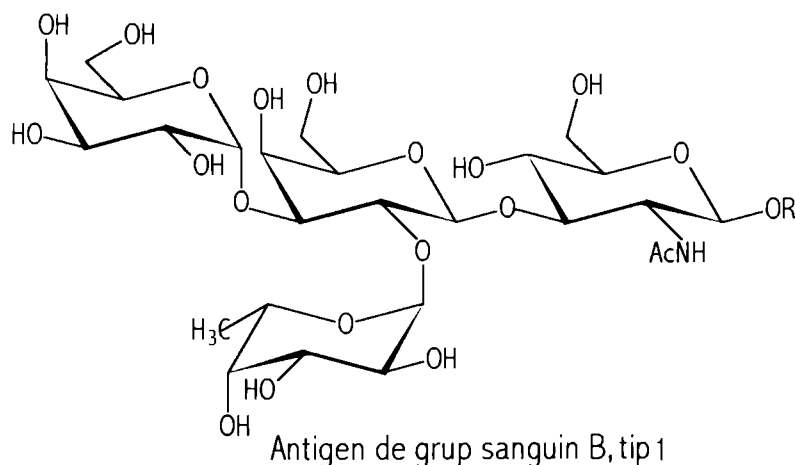


Antigen de grup sanguin A, tip 1

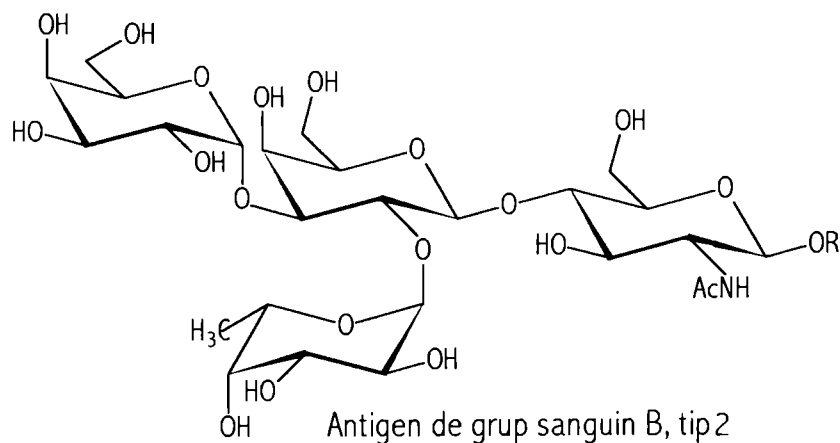
Antigenul de grup sanguin A, tip 2 este  $\text{GalNAc}\alpha 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-2)\text{Gal}\beta 1-4\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:



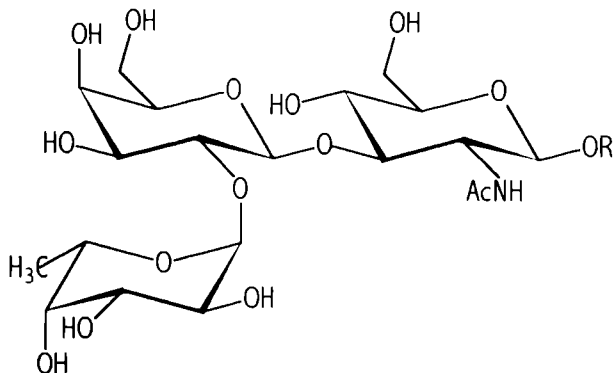
Antigenul de grup sanguin B, tip 1 este  $\text{Gal}\alpha 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-2)\text{Gal}\beta 1-3\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:



Antigenul de grup sanguin B, tip 2 este  $\text{Gal}\alpha 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-2)\text{Gal}\beta 1-4\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:

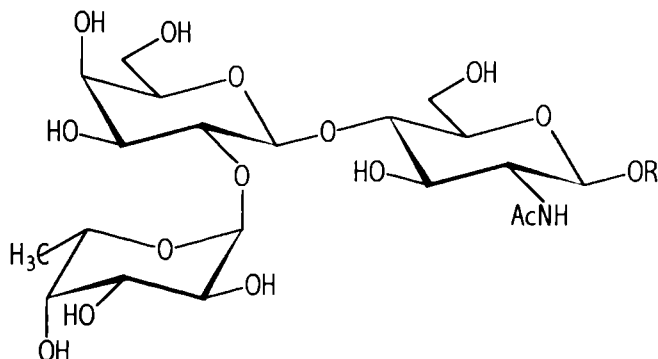


Antigenul de grup sanguin O, tip 1 este  $\text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-3\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:



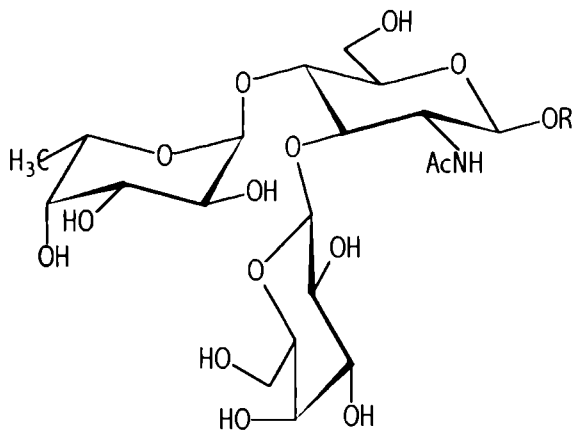
Antigen de grup sanguin O, tip1 (Substanta H de grup sanguin)

Antigenul de grup sanguin O, tip 2 este  $\text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-4\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:



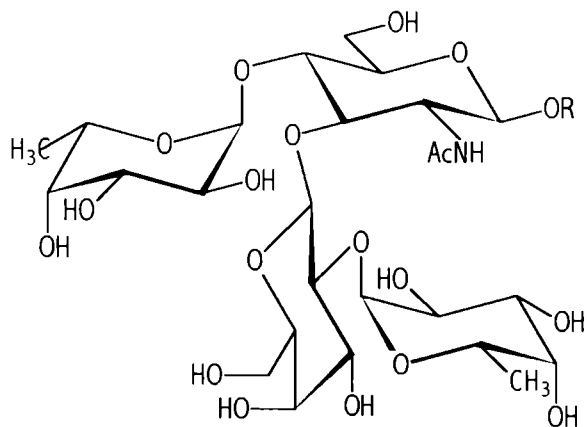
Antigen de grup sanguin O, tip2 (Substanta H de grup sanguin)

Antigenul de grup sanguin  $\text{Le}^a$  este  $\text{Gal}\beta 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-4)\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:



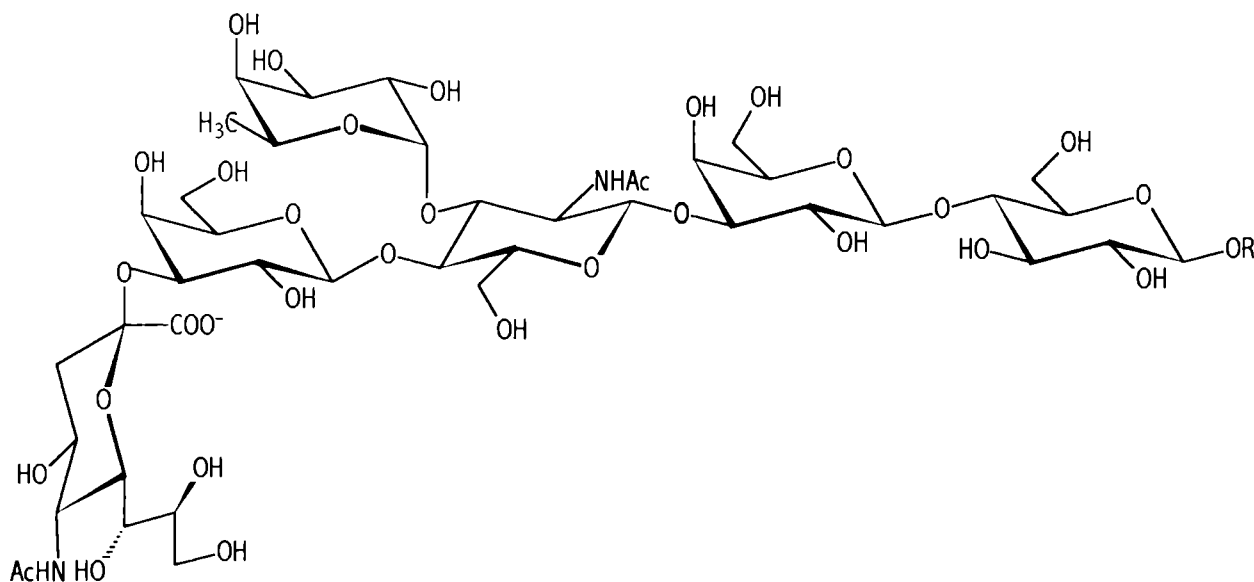
Antigen de grup sanguin  $\text{Le}^a$

Antigenul de grup sanguin  $\text{Le}^b$  este  $\text{Fuc}\alpha 1-2\text{Gal}\beta 1-3(\text{Fuc}\alpha 1-4)\text{GlcNAc}\beta 1-\text{R}$ , unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:



Antigen de grup sanguin Le<sup>b</sup>

Antigenul de grup sanguin Lewis X este Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4(Fuc $\alpha$ 1-3)GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc $\beta$ 1-R, unde R este fie ceramid (legarea la C-1) fie o proteină:



Sialil Lewis X

## PROBLEME

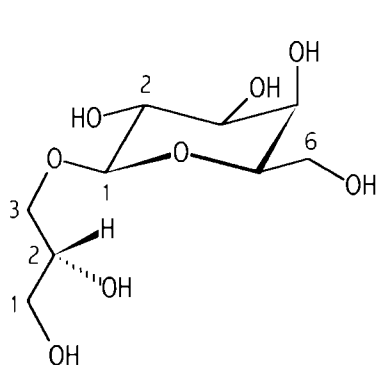
Aplicați reacția Malaprade la următoarele oligoglucide cu activități de grup sanguin: (a) antigenul de grup sanguin Le<sup>a</sup>; (b) antigenii de grup sanguin A, tip 1; (c) antigenii de grup sanguin A, tip 2; (d) antigenii de grup sanguin B, tip 1; (e) antigenul de grup sanguin B, tip 2; (f) antigenul sialil Lewis<sup>x</sup>; (g) antigenul de grup sanguin O, tip 1 (substanța H de grup sanguin); (h) antigenul de grup sanguin O, tip 2 (substanța H de grup sanguin); (i) antigenului de grup sanguin Le<sup>b</sup>.

## 10. STEREOCHIMIA GLICOGLICEROLIPIDELOR NEUTRE, GLICOGLICEROLIPIDELOR ACILATE, GLICOGLICEROLIPIDELOR ACIDE

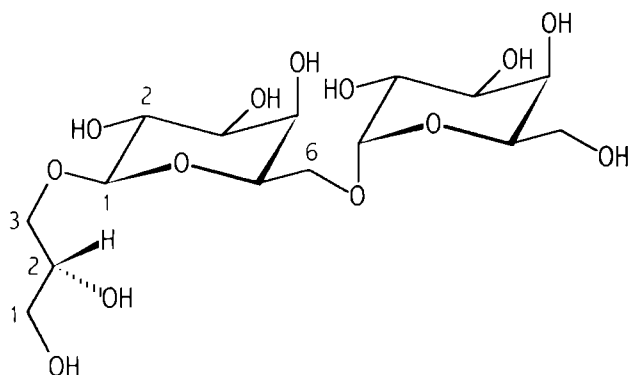
Glicoglicerolipidele sunt glicolipide la care fragmentul hidrofoab este format dintr-o grupare  $\alpha$ -1,2-diacil-glicerol (DAG) sau  $\alpha$ -1-O-alkil-2-O-acil-glicerol; glicoglicerolipidele acilate dispun de o grupare acil gras suplimentară grefată pe fragmentul glucidic.

### 10.1. MONOGLICOZILGLICEROLIPIDE NEUTRE

Inițial au fost găsiți unii constituenți ai glicoglicerolipidelor neutre ca de ex  $\beta$ -D-galactopiranozil-glicerol și  $\alpha$ -D-galactopiranozil-1,6- $\beta$ -galactopiranozil-glicerol (H. F. Carter și colab., 1956, citat de C. Bodca și colab., 1964); ambii compuși au fost găsiți în făina de grâu:



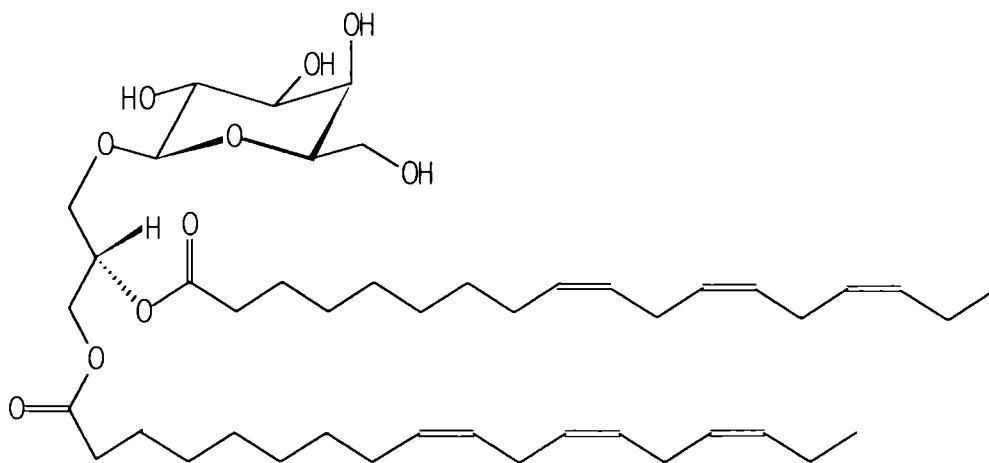
sn 3  $\beta$ -D-Galactopiranozil-glicerol



sn 3  $\alpha$ -D-Galactopiranozil-1,6- $\beta$ -galactopiranozil-glicerol

### 10.2. MONOGALACTOZIL DIACILGLICEROL

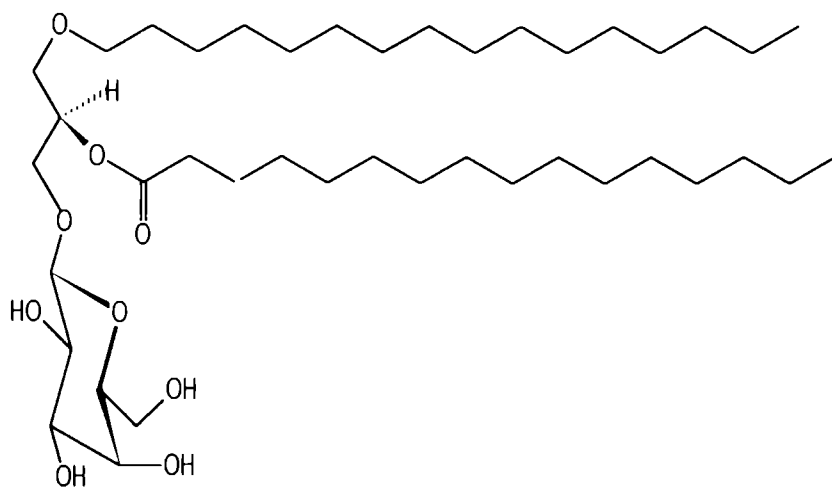
S-a stabilit că clasele majore de compuși lipidici prezenți în membranele cloroplastelor sunt monoglicozil diacilglicerol, diglicozil diacilglicerol și sulfochinovosil diacilglicerol, alături de fosfatidilglicerol (M. A. Block și colab., 1983). Analiza compoziției fragmentului diacilglicerol pentru frunzele provenite de la trei specii de gimnosperme (*Pinus nigra*, *Abies sachalinensis*, *Thuja occidentalis*) a dus la următoarele concluzii: pentru toate cele trei specii, procentul major (56,7, 68,3 și, respectiv, 57,6) a fost dilinolenina (M. Kojima și colab., 1990):



Monogalactozil- diacilglicerol

Desulfoseminolipidul este un constituent glicolipidic minor, izolat din spermatozoizi și testicul de vier, alături de seminolipid (v. în continuare) care constituie componentul major al acestor țesuturi (I. Ishizuka și colab., (

1973); D. P. Iga și M. Șerban, 1988; S. Iga și D. P. Iga, 1996). Schema de separare a desulfoseminolipidului și seminolipidului din țesuturi animale este următoarea: extracție cu amestec de cloroform-metanol-apă, partiție Folch, cromatografie pe coloane de Florisil, cromatografie pe DEAE-Sephadex A-25 sau pe DEAE-Sepharoză, cromatografie pe acid silicic; prezența celor două glicolipide, în diferite etape ale separării, se verifică prin cromatografie în strat subțire. O alternativă pentru prepararea desulfoseminolipidului o constituie hidroliza chimică menajată sau hidroliza enzimatică a seminolipidului. Structura desulfoseminolipidului este următoarea:

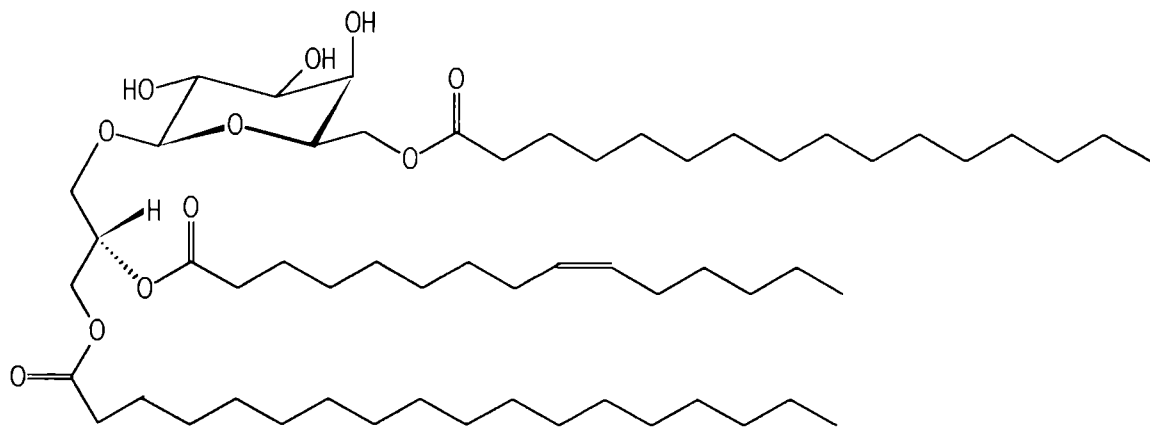


Desulfoseminolipid

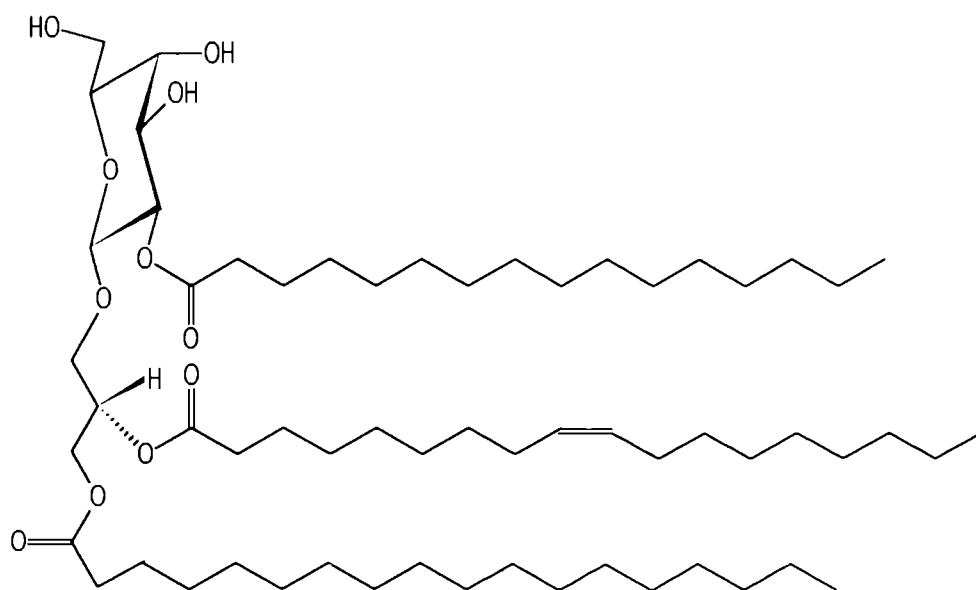
#### 10.4.MONOGLICOZIL GLICOLICEROLIPIDE ACILATE

Din peștele de Alaska *Theragra chalcogramma* au fost purificate două glicolipide pe bază de galactozil diacil-glicerol; s-a demonstrat că structura lor este: 1,2-di-O-acil-3-β(6-O-acil-D-galactopiranozil)-sn-glicerol și 1,2-di-O-acil-3-β(2'-O-acil-D-galactopiranozil)-sn-glicerol (Y. Tamai și colab., 1993) (v. mai jos). Semnalarea glicoglicerolipidelor acilate în țesuturile respective s-a datorat spectroscopiei în IR. S-a observat că spectrele unor glicolipide din acest țesut sunt similare celui al GalDAG din frunzele de spanac arătând prezența esterului carbonil (1738 cm<sup>-1</sup>) și glucidului (3400 cm<sup>-1</sup>, 1070 cm<sup>-1</sup>), dar absența unei legături amidice (1648 cm<sup>-1</sup>, 1541 cm<sup>-1</sup>).

Poziția grupării acil pe Gal a fost determinată prin metodele GLC și GC-MS ca poziție a grupării CH<sub>3</sub> în acetatul de alditol parțial metilat. Peak-urile individuale ale acetaților monometil alditol au fost identificate din timpii de retenție și spectrele de masă prin compararea cu probe autentice. Pe baza acestor argumente s-a găsit că structurile chimice ale glicolipidelor sunt cele indicate. În ce privește forma alchil-acil a gliceridului au fost detectate mici cantități (3% din forma diacil) de 1-O-alkil-2-O-acil-3-O-galctozil-*sn*-glicerol, un precursor posibil al derivatului acil galactozil. Acest compus a fost observat și ca bandă care a migrat puțin mai încet decât cerebrozidul la CSS a materialelor tratate cu alcalii. Este cert că acilarea celor doi compuși de tipul galactozil-diacil-glicerol pe fragmentul glucidic duce la scăderea polarității și la o ancorare mai puternică în membrana celulară. Prin urmare, structura celor doi compuși este următoarea:



sn 1,2 - Diacil 3 - (6 - O - acil -  $\beta$  - D - galactopiranozil)glicerol

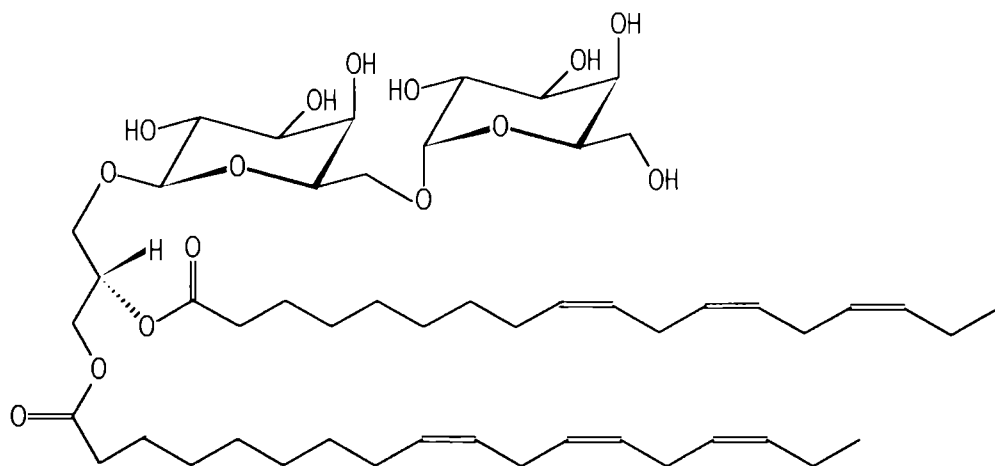


sn 1,2 - Diacil 3 - (2' - O - acil -  $\beta$  - D - galactopiranozil)glicerol

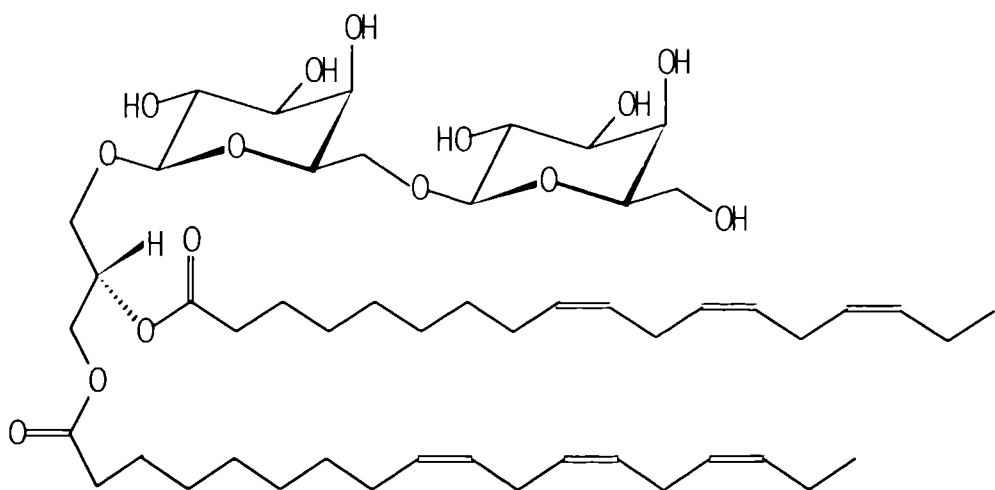
### 10.5. IZOMERI DIGLICOZILDIACILGLICEROL

Au fost izolați din țesuturi vegetale doi izomeri diglicozil-diacilglicerol pe bază de galactoză: Gal  $\alpha$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG (izomerul A) și Gal $\beta$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG (izomerul B), concentrația primului fiind mult mai mare. Izomerul B a fost găsit prima dată în țesuturile de fasole Adzuki (*Vigna angularis*). Ulterior cei doi diglicozildiacilgliceroli au fost izolați din 35 de plante vasculare, șapte ferigi, trei mușchi și cinci alge marine și s-a găsit că procentul de izomer B din suma celor doi izomeri a fost de 1-10 %, procentul cel mai ridicat fiind în frunze de conifere (*Pinus nigra*, *Abies sachalinensis*, *Thuja occidentalis*) (5-8 %) și briofite (*Hedwigia ciliata*, *Dicranum scoparium*, *Leucobryum bowringii*) (9-10 %). Determinarea comparativă a componentei sn 1,2 DAG în cei doi izomeri și în monoglicozil DAG a arătat că speciile moleculare, bazate pe combinarea AG, în cele trei glicolipide sunt similare în toate plantele menționate mai sus, specia predominantă fiind dilinolenina. Nesaturarea specifică era chiar mai pronunțată în sensul că au fost găsite, în cantități relativ ridicate, și specii moleculare bazate pe combinațiile 16:3 – 18:3 și chiar 18:3 – 18:4. Cei doi diglicozil DAG sunt constituenți majori ai

membranci cloroplastelor. Structura celor doi izomeri este următoarea (M. Kojima și colab., 1990; M. Kojima și colab., 1991):



Digalactozil- diacilglicerol (A)



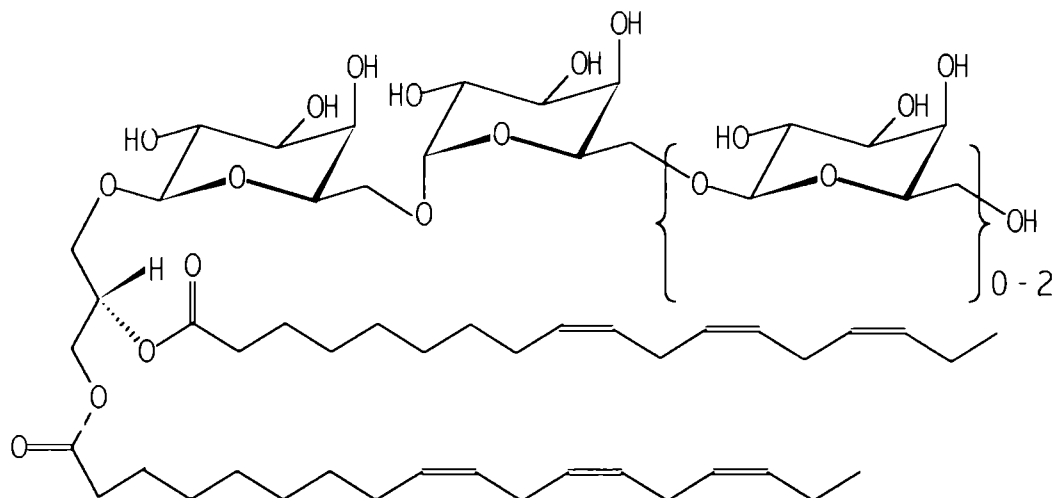
Digalactozil- diacilglicerol (B)

#### 10.6. TRIGLICOZIL- ȘI TETRAGLICOZILDIACILGLICEROL IZOMERI

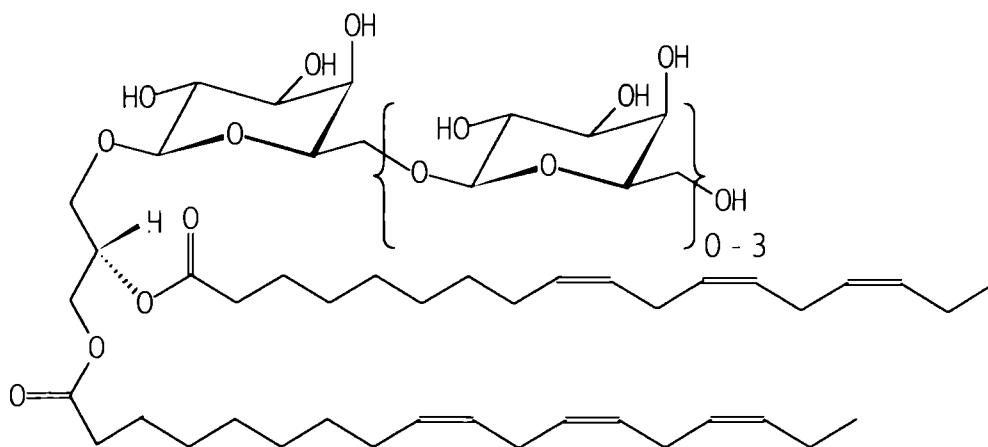
Semințele de fasole Adzuki (*Vigna angularis*) s-au dovedit a fi o sursă adecvată de monoglicozil- și poliglicozil-DAG. Astfel din acest material au fost izolate și caracterizate următoarele glicoglicerolipide: Gal $\beta$ 1-3'DAG, ca monoglicozil-diacil-glicerol; Gal  $\alpha$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG și Gal $\beta$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG, ca diglicozil-diacil-gliceroli izomeri; Gal $\beta$ 1-6Gal  $\alpha$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG și [Gal $\beta$ 1-6]<sub>2</sub>Gal $\beta$ 1-3'DAG, ca triglicozil-diacil-gliceroli izomeri; [Gal $\beta$ 1-6]<sub>2</sub>Gal  $\alpha$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG și [Gal $\beta$ 1-6]<sub>3</sub>Gal $\beta$ 1-3'DAG, ca tetraglicozil-diacil-gliceroli izomeri. Pentru elucidarea structurii acestor glicolipide au fost utilizate următoarele metode: hidroliza enzimatică, analiza de permetilare, spectroscopia RMN, cromatografia lichidă de înaltă presiune în fază inversată. Spectrul IR a glicolipidelor a prezentat modele de absorbție tipică pentru glicerolipide și s-a mai observat că raportul absorbției la 1070 cm<sup>-1</sup>, datorat legăturii C–O hidroilice a glucidelor, și absorbția la 1730 cm<sup>-1</sup>, datorată legăturii C=O ester, a crescut progresiv de la monoglicozil-DAG spre tetraglicozil-DAG. Componenta DAG predominantă era dilinolenina; s-a mai găsit că speciile moleculare DAG a celor doi izomeri diglicozil izomeri era calitativ aceeași dar diferită cantitativ astfel: pentru izomerul Gal  $\alpha$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG: 39 %

dilinolenină, 15 % palmitoil linolenină; pentru izomerul Gal $\beta$ 1-6Gal $\beta$ 1-3'DAG: 35 % dilinolenină, 24 % dilinoleină, 21 % linoleil linolenină.

Structura poliglicozil-DAG poate fi redată sintetic astfel:



Di-, tri- și tetraglicozil-DAG



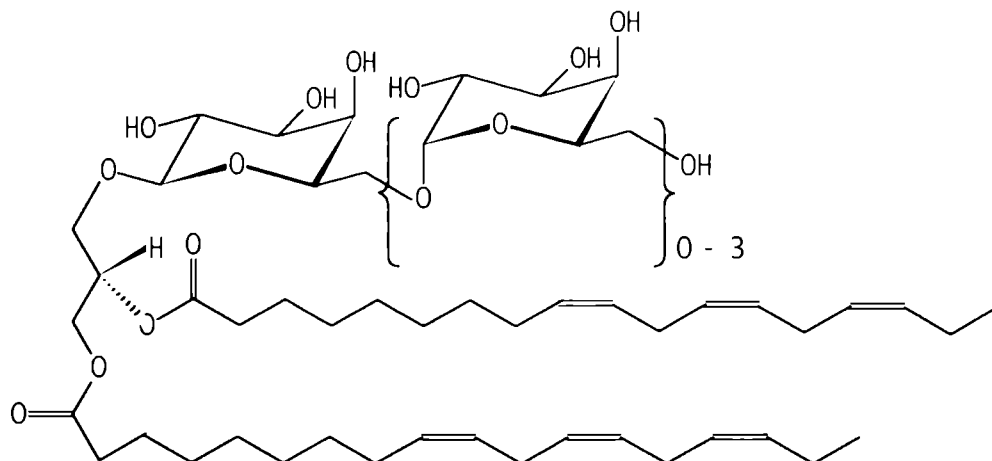
Mono-, di-, tri- și tetraglicozil-DAG

Un rol important în caracterizarea structurală a glicoglicerolipidelor au jucat produșii de deacilare acvosolubili, similar cu metodele de caracterizare a fosflidilinozitolilor (v. acolo). În acest sens, produșii de deacilare au fost derivatizați ca trimetilsilileteri și analizați prin gaz-cromatografie. Ulterior, fiecare produs de deacilare a fost fracționat, prin CSS pe silicagel-borax, în cei doi izomeri, A și B.

Elucidarea poziției de legare a fiecărei componente glucidice s-a realizat prin permetilare-acetoliză, reducere la alditol acetați și analiză prin GC-MS.

Configurația anomeră a legăturii glicozidice a fiecărui glucid a fost stabilită prin următoarele metode: oxidare cu trioxid cromic, hidroliză enzimatică cu glicozidaze specifice, spectrometria RMP. Ca exoglicozidaze au fost utilizate  $\alpha$ -galactozidaza de proveniență vegetală (*Canavalia ensiformis*) și  $\beta$ -galactozidaza din *Escherichia coli*; hidroliza enzimatică a decurs în coordonate cinetice. Analiza RMP a poliglicozil-DAG a fost precedată de acetilare iar solventul utilizat a fost cloroform deuterat.

Izomeri ai (poli-)glicozil-DAG au fost izolați și din tărâțe de orez; structura generală a acestora este următoarea:



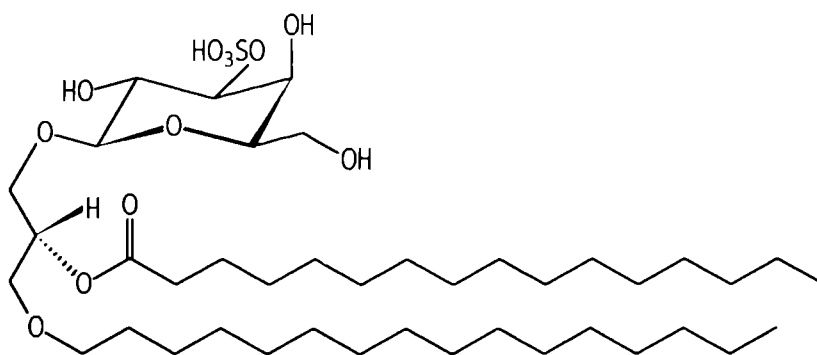
Mono- di- tri- și tetraglicozil- DAG

Se poate observa pentru compușii de mai sus o distribuție de tip combinatorial a legăturilor glicozidice  $\alpha$  și  $\beta$ .

## 10.7.GLICOGLICEROLIPIDE ACIDE

Se cunosc trei tipuri de glicoglicerolipide acide: esteri sulfat, derivați sulfonici, derivați ai acizilor uronici (v. D. P. Iga și colab., „GLICOLIPIDELE”).

### 10.7.1.GLICOGLICEROLIPIDE ESTERI SULFAT (SEMINOLIPID)



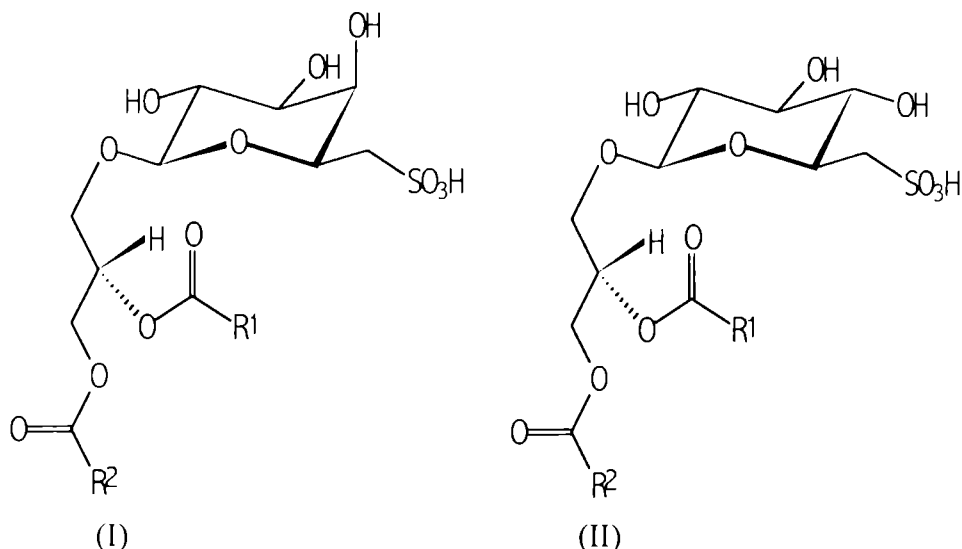
Seminolipid

Seminolipidul este glicolipidul majoritar în țesutul testicular și în spermatozoizi la următoarele specii: om, suine, bovine, ovine, șoarece, șobolan, cobai, șoarece, iepure. Schema de purificare a seminolipidului este similară cu a desulfoseminolipidului (v. mai sus); separarea celor doi compuși se realizează prin cromatografie de adsorbție sau, și mai bine, prin cromatografie de schimb ionic pe un anionit adecvat: DEAE-Sephadex sau DEAE-Sefaroză.

### 10.7.2.GLICOGLICEROLIPIDE DERIVAȚI SULFONICI (SULFONOGLICOGLICEROLIPIDE)

Compușii naturali ai sulfurii se întâlnesc frecvent în cele trei clase de substanțe: proteinele, glucidele, lipidele. În cadrul proteinelor sunt bine caracterizate grupările: tiol (catena laterală a L-Cys), tiometil (în cadrul catenei laterale a L-Met) precum și grupările  $-S-S-$ , provenite din oxidarea concertată a două resturi de L-Cys.

Ca grupare sulfonică, sulful a fost găsit în mai mulți compuși. Astfel, în țesuturile fotosintetizante ale multor plante precum și în cromatoforii bacteriilor au fost găsiți doi sulfonoderivați: 6-sulfo-6-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranozil-1,1'-diglicerid (6-sulfo- $\alpha$ -D-chinovopiranozil-1,1'-diglicerid) (I) și 6-sulfo-6-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranozil-1,1'-diglicerid (II) (A. Benson și colab., 1959; M. Winternans, 1960; H. Daniel și colab., 1961; M. Calvin și colab., 1961, 1962; M. Miyano și A. A. Benson, 1962):



Din gonadele ariciului de mare a fost izolat un 6-quinovosil diglicerid (Y. Nagai și Y. Isono, 1965; Y. Isono și colab., 1967). Din picoplanctonul cyanobacteriei *Synechococcus* sp., a fost izolat și caracterizat un tionsulfolipid care constituie aproximativ 0,2 % din celulele liofilizate. Pentru aceasta celulele liofilizate au fost extrase cu amestecuri de cloroform-metanol-apă iar lipidele rezultate au fost cromatografiate succesiv pe DEAE-Sephadex A-25, silicagel poros (Iatrobeds) și placă de silicagel. Tionsulfolipidul izolat a fost supus la IAS iar după hidroliză, pII hidrolizatului a fost adus la valoare acidă cu HCl. AG și S-acidul alchil-tioic eliberați au fost extrași cu eter dietilic. AG și S-acidul au fost separați prin CSS. AG au fost convertiți la esterii metilici prin reacție cu  $\text{BF}_3$ -metanol iar esterii metilici au fost analizați prin GC și SM.

Tionsulfolipidul a fost deasemenea hidrolizat cu  $\beta$ -galactozidază din *E. coli* iar diacilglicerolul rezultat a fost hidrolizat în continuare cu lipază din pancreas de porc.

Sulful din O-acid esterul tionic, din S-acid și din  $\text{H}_2\text{S}$  a fost identificat prin formare de  $\text{Ag}_2\text{S}$ .

Tionsulfolipidul obținut avea aceeași valoare  $R_f$  la CSS ca și sulfolipidul (6-sulfo- $\alpha$ -D-quinovopiranozil(1 $\rightarrow$ 1')-2',3'-di-O-acil-D-glicerol) preparat din spanac. Spectrul IR al tionsulfolipidului intact era aproape identic cu al sulfolipidului. Spectrul prezenta un peak larg la aproximativ  $3400\text{ cm}^{-1}$  care era datorat grupărilor OH libere ale sulfoquinovozei. Au fost detectate deasemenea maxime la  $2940\text{ cm}^{-1}$  (CH),  $2870\text{ cm}^{-1}$  (CH),  $1740\text{ cm}^{-1}$  (ester),  $1200\text{ cm}^{-1}$  (ester),  $1180$  și  $1050\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{SO}_3\text{H}$  a sulfoquinovozei).

Spectrul  $^1\text{H-COSY}$  (400 MHz) a tionsulfolipidului semăna deasemenea îndeaproape cu a sulfolipidului. Trebuie menționat însă că IAS a tionsulfolipidului ducea la două spoturi pentru AG dintre care unul era un compus necunoscut. Spectrul RMN- $^1\text{H}$  al compusului necunoscut a prezentat maxime la 3,30 ppm și 5,01 ppm datorate  $\text{CHD}_2\text{OD}$  ca standard intern și  $\text{H}_2\text{O}$ . Spectrul a demonstrat prezența a trei protoni (0,89 ppm) aparținând unei grupări metil, doi protoni (1,58 ppm) datorăți protonilor carbonului  $\beta$  (H-3), doi protoni (2,13 ppm) ai carbonului  $\alpha$  (H-2), 0,5 protoni (5,30 ppm) ai olefinei, un proton (1,96 ppm) al grupării  $-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-$ , și aproximativ 20 de protoni (1,27 ppm) de pe alți atomi de carbon alifatici. Aceste maxime denotă un amestec de AG. Prin comparație, spectrul RMN- $^1\text{H}$  al acidului palmitic în  $\text{CD}_3\text{OD}$

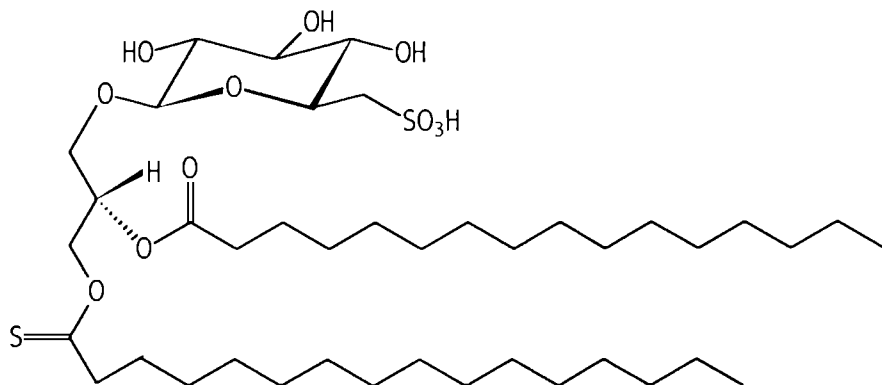
prezintă maximum protonilor carbonului  $\alpha$  (H-2) ca triplet la 2,26 ppm în timp ce maximum protonilor  $\alpha$  ai compusului necunoscut constituiau un triplet deformat la 2,13 ppm. Deplasările chimice ale altor protoni ai acidului palmitic erau identice cu ale compusului necunoscut. Aceste rezultate sugerează că compusul necunoscut este un compus alifatic dar grupa de la capătul polar al compusului este diferită de grupa carboxil. Când compusul necunoscut a fost încălzit cu apă a rezultat un AG și  $\text{H}_2\text{S}$ . AG a fost purificat prin CSS și identificat prin GC-SM; s-a obținut următorul rezultat: acid miristic (19%), acid palmitic (61%) și acid hexadecenoic (20 %). Aceste rezultate sugerează că compusul necunoscut ar putea fi acid alchiltioic. Pentru a confirma structura chimică a fost sintetizat S-acidul hexadecantioic, de la clorură de palmitolil și  $\text{H}_2\text{S}$ . Produsul era un amestec de S-acid hexadecantioic și disulfura sa ( $\text{C}_{15}-\text{C}(=\text{O})-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{15}$ ). S-Acidul hexadecantioic a fost obținut prin reducerea amestecului cu 2-mercaptoetanol.

Spectrul IP. al amestecului de S-acid hexadecantioic și a formei sale disulfură prezintă benzi de absorbție puternică la 1640 și 1560  $\text{cm}^{-1}$ , care sunt în acord cu compusul necunoscut. În cazul S-acidului hexadecantioic, spectrul prezintă numai o bandă de absorbție puternică la 1560  $\text{cm}^{-1}$ . Acest spectru seamănă deasemenea îndeaproape cu al produsului obținut prin reducerea compusului necunoscut cu 2-mercaptoetanol. Aceste rezultate arată că compusul necunoscut este un amestec de S-acizi: hexadecan-, hexadecen- și tetradecantioic ( $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{SH}$ ) și formele lor diacildisulfură ( $\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{S}-\text{S}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$ ).

Existența O-acid esterului tioic în tionsulfolipid a fost dedusă astfel. Prin hidroliza alcalină a tionsulfolipidului se formează S-acid alchiltioic. Aceasta sugerează prezența O-acid esterului tioic în molecula tionsulfolipidului. Dacă legătura ar fi S-acid ester tioic, produșii hidrolizei alcaline ar trebui să fie acidul carboxilic și un mercaptan, dar nu S-acidul tioic. Pentru a confirma prezența O-acid esterului tioic în compusul inițial, tionsulfolipidul a fost pus în reacție cu  $\text{AgNO}_3$  în soluție etanolică la temperatura camerei; s-a observat formarea  $\text{Ag}_2\text{S}$ . Această reacție arată că sulful din lipidul inițial există ca O-acid ester tioic. Se știe că sulful S-acid esterului tioic nu poate fi schimbat cu oxigenul de către  $\text{AgNO}_3$ .

Distribuția pozițională a O-acid esterului tioic în tionsulfolipid s-a realizat prin hidroliză cu  $\beta$ -galactozidază (*E. coli*) și lipază (din pancreas de porc). Prin hidroliză cu  $\beta$ -galactozidază a rezultat diacilglicerolul conținând O-acid ester tioic și sulfoquinovoză; diacilglicerolul nu a fost hidrolizat de către lipază, decât după desulfurare cu  $\text{AgNO}_3$ . Se știe că lipaza din pancreas de porc hidrolizează numai AG a legăturii ester din poziția unu și trei din di- sau triacilglicerol; prin urmare O-acid esterul tioic este localizat în poziția unu a glicerolului.

Din datele de mai sus rezultă că tionsulfolipidul este 6-sulfo- $\alpha$ -D-quinovopiranozil(1 $\rightarrow$ 1')-2'-O-acil-3'-O-tioacil-D-glicerol (K. Kaya și colab., 1993):



## PROBLEME

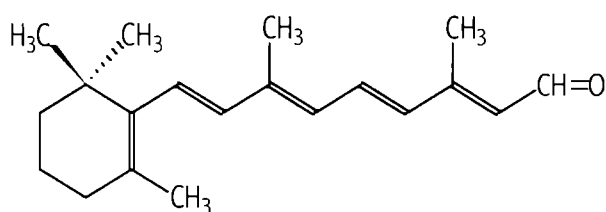
Scrieți reacția Malaprade pentru următoarele glicoglicerolipide: (a) sn 1,2-diacil 3-(6-O-acil-β-D-galactopiranozil)glicerol; (b) desulfoseminolipid; (c) sn 1,2-diacil 3-(2'-O-acil-β-D-galactopiranozil)glicerol; (d) sn3-6-sulfono-Gal-DAG.

## 11. STEREOCHIMIA VITAMINELOR LIPOSOLUBILE

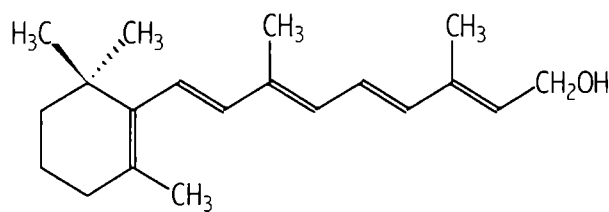
Acest grup de vitamine se numesc liposolubile datorită unei proprietăți fizice comune a acestora: ele sunt solubile în solvenți organici și grăsimi dar sunt insolubile în apă. Grupul vitaminelor liposolubile cuprinde următorii reprezentanți: vitamina A (axeroftol), vitamina D (vitamina antirahitică), vitamina E (tocoferol), vitamina K (filochinonă), vitamina F (acizii grași polinesaturați).

### 11.1. VITAMINA A (AXEROFTOL)

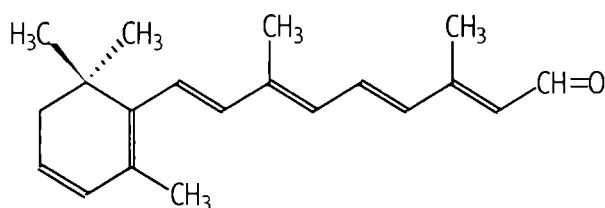
Procese fiziologice importante – creșterea, sănătatea membranelor, vederea – depind într-un mod esențial de vitamina A. Acțiunea de vitamină A este reprezentată de doi compuși poliizoprenici, două aldehide conținând un sistem de legături duble conjugate, sau doi alcooli având aceeași catenă laterală:



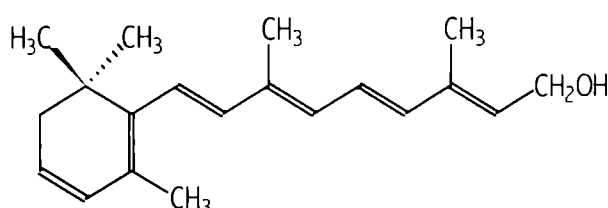
Vitamina A1 (retinal)



Vitamina A1 (retinol)

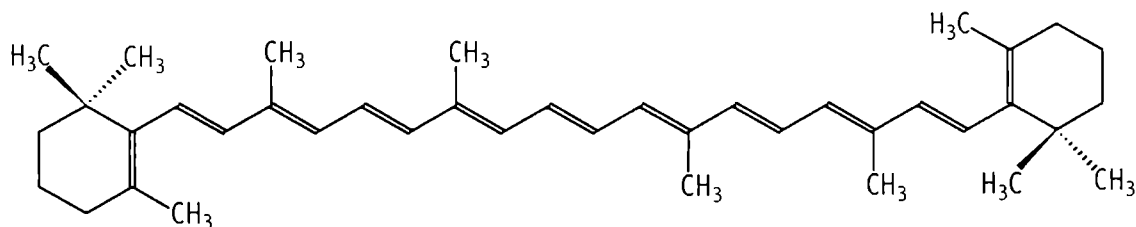


Vitamina A2 (3-dehidroretinal)

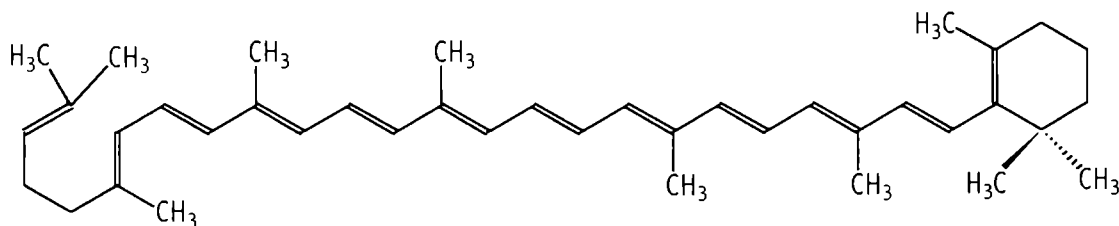


Vitamina A2 (3-dehidroretinol)

Vitamina A este produsă în organismele animale printr-o clivare oxidativă a carotenului în punctul central al acestuia; este evident că dintr-o moleculă de β-caroten rezultă două molecule de vitamina A în timp ce dintr-o moleculă de γ-caroten rezultă o moleculă de vitamina A:



β-Caroten

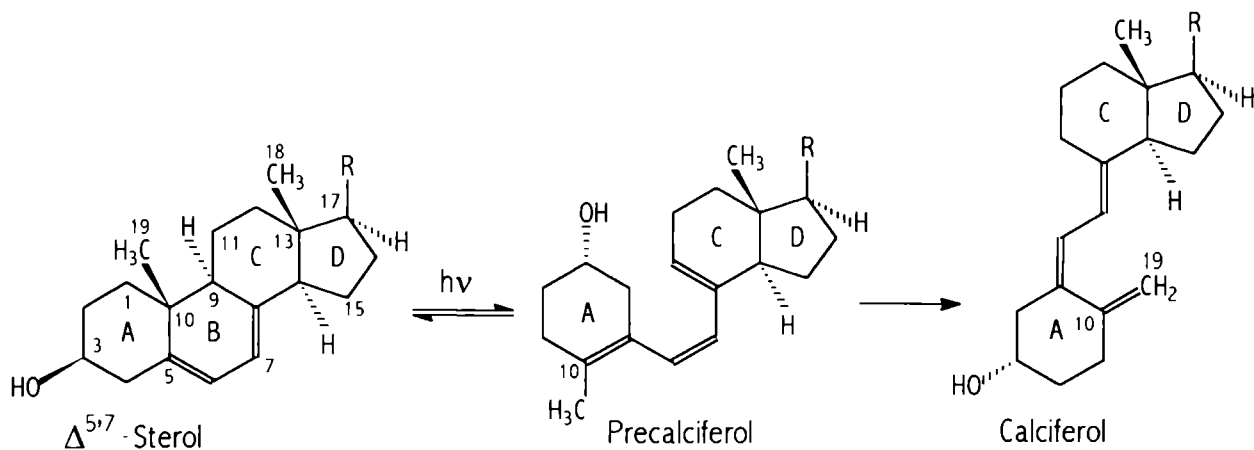


γ-Caroten

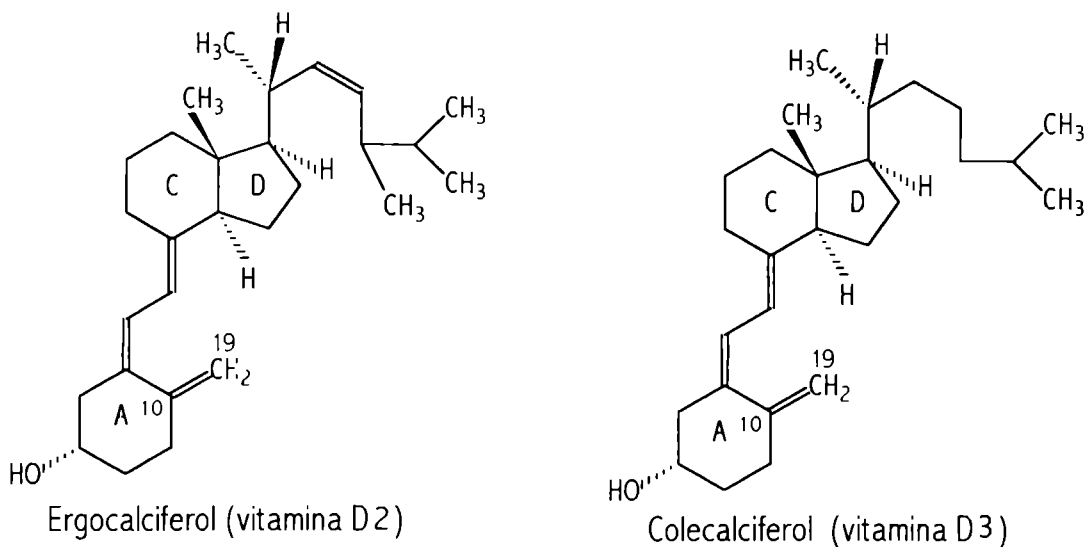
(Pentru elucidarea structurii carotenului și vitaminei A, v. CHIMIE BIOORGANICĂ la Bibliografie).

## 11.2.VITAMINA D (CALCIFEROLI)

Vitamina D (vitamina antirahitică) provine din compuși steroidi:

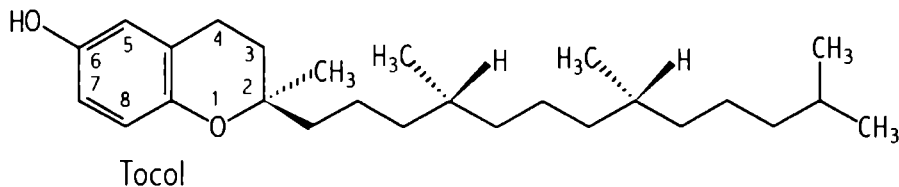


Prin urmare cei doi calciferoli – ergocalciferol, rezultat prin iradierea ergosterolului (v. PROVITAMINELE D) și colecalciferol, rezultat prin iradierea 7-dehidrocolesterolului – au următoarele structuri:

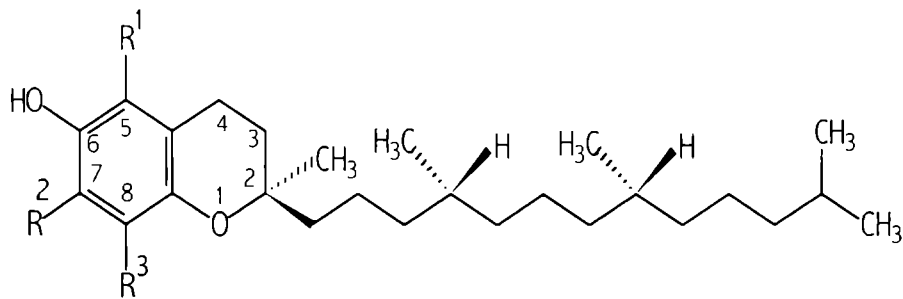


## 11.3.VITAMINA E (TOCOFEROLI)

Se cunosc mai mulți compuși cu acțiune de vitamină E, vom prezenta structura a opt dintre aceștia; pentru primul grup, compusul etalon se numește tocol:



Bazându-ne pe tocol, obținem structura a patru tocoferoli utilizând o formulă sintetică și Tabelul 17:

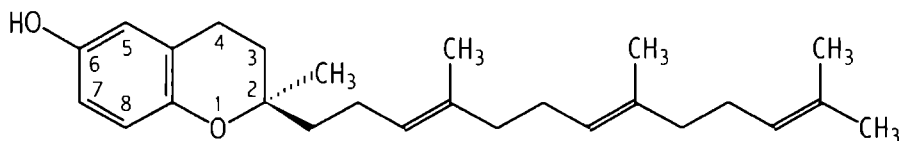


Fomula generală a tocoferolilor

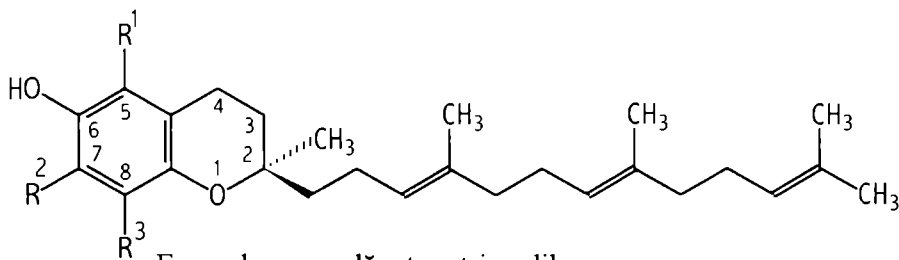
Tabelul 17.Structura tocoferolilor obținută prin înlocuirea radicalilor în formula generală de mai sus.

| R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Compus                           |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | α-Tocoferol: 5,7,8-Trimetiltocol |
| CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | β-Tocoferol: 5,8-Dimetiltocol    |
| H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | γ-Tocoferol: 7,8-Dimetiltocol    |
| H               | H               | CH <sub>3</sub> | δ-Tocoferol: 8-Metiltocol        |

Ceilalți patru compuși cu acțiune de vitamină E se obțin pe baza unei structuri etalon numită tocotrienol, a unei formule generale bazate pe tocotrienol, și a Tabelului 18:



Tocotrienol



Formula generală a tocotrienolilor

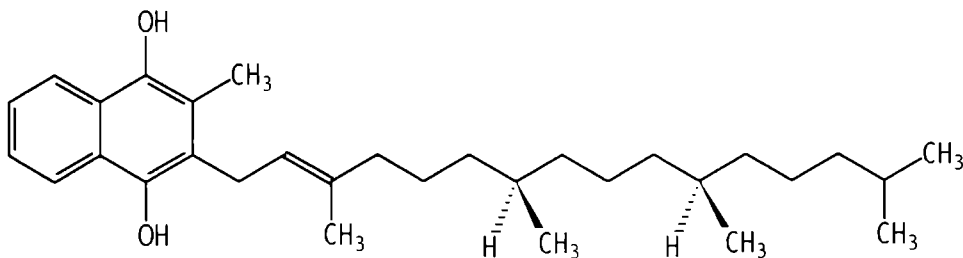
Tabelul 18.Structura celor patru tocotrienoli obținută prin înlocuirea radicalilor în formula generală de mai sus.

| R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | Compus                                                                     |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | α-Tocotrienol sau 5,7,8-Trimetiltocotrienol (anterior ξ1- și ξ2-tocoferol) |
| CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | β-Tocotrienol sau 5,8-Dimetiltocotrienol (anterior ε-tocoferol)            |
| H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | γ-Tocotrienol: 7,8-Dimetiltocotrienol (anterior η-tocoferol)               |
| H               | H               | CH <sub>3</sub> | δ-Tocotrienol: 8-Metiltocotrienol                                          |

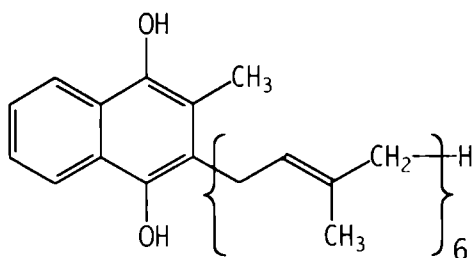
(Pentru elucidarea structurii tocoferolilor, inclusiv sinteza chimică, v. CIIIMIE BLOORGANICĂ la Bibliografie).

#### 11.4.VITAMINA K (FILOCHINONE, MENACHINONE)

Secunosc mai mulți reprezentanți ai acestui grup care diferă prin gradul de nesaturare al catenei laterale poliprenil dar și prin lungimea acestuia:



### Vitamina K<sub>1</sub> (filochinonă)



### Vitamina K<sub>2</sub> (menachinonă)

### 11.5. VITAMINA F (ACIZI GRAȘI POLINESATURAȚI) (v. CAP LIPIDE)

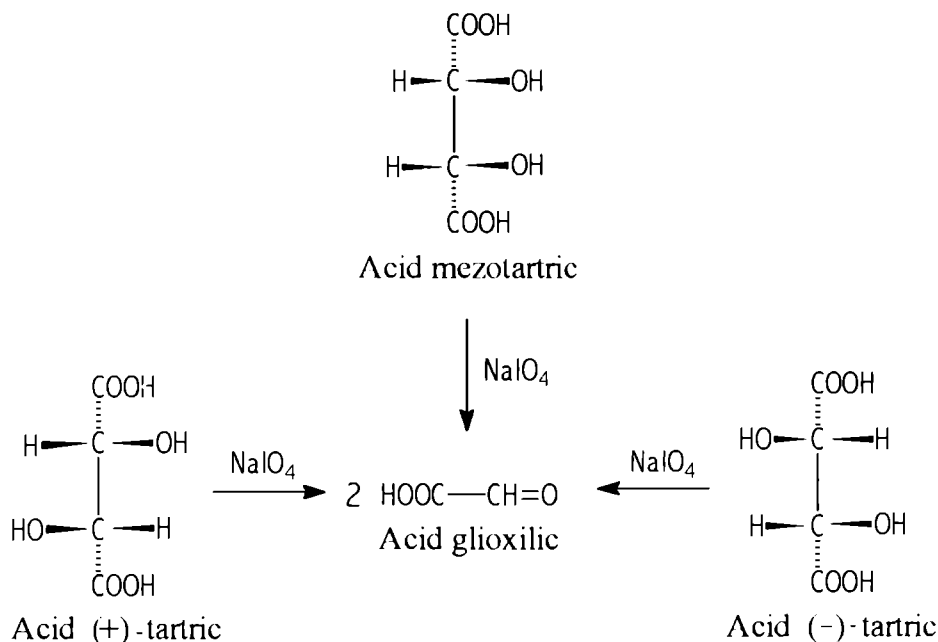
## PROBLEME

Scrieți reacția Malaprade, precedată de hidroxilare, pentru următorii compuși: (a) vitamina D2; (b)  $\alpha$ -tocotrienol; (c) vitamina K1; (d) vitamina K2.

# RĂSPUNSURI LA PROBLEME

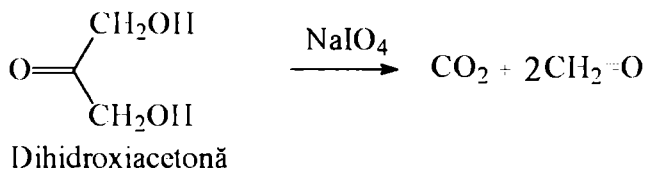
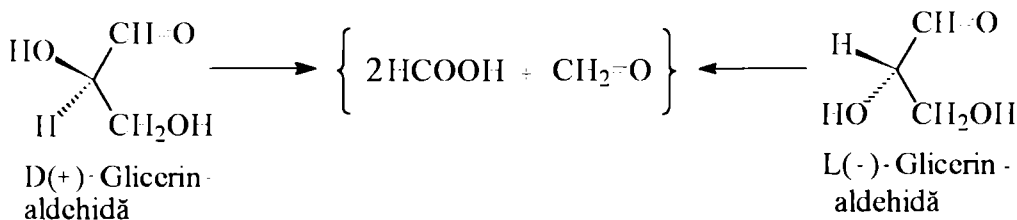
## CAP. 2. GLUCIDE

2.1. Oxidarea cu acid periodic a celor trei izomeri ai acidului tartric decurge în felul următor:

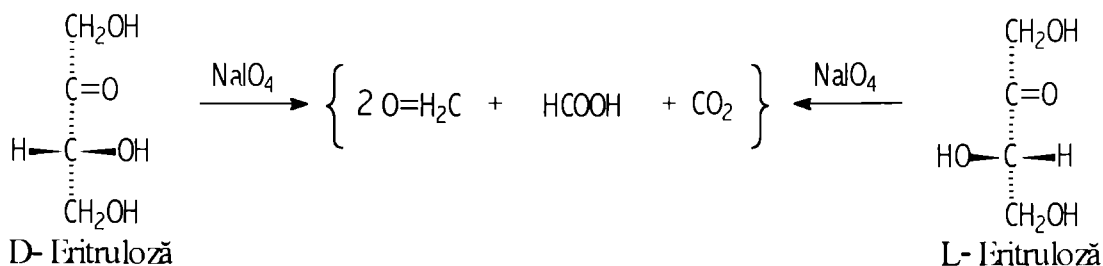


După cum se observă, toți trei compușii duc, prin oxidare la aceeași produși

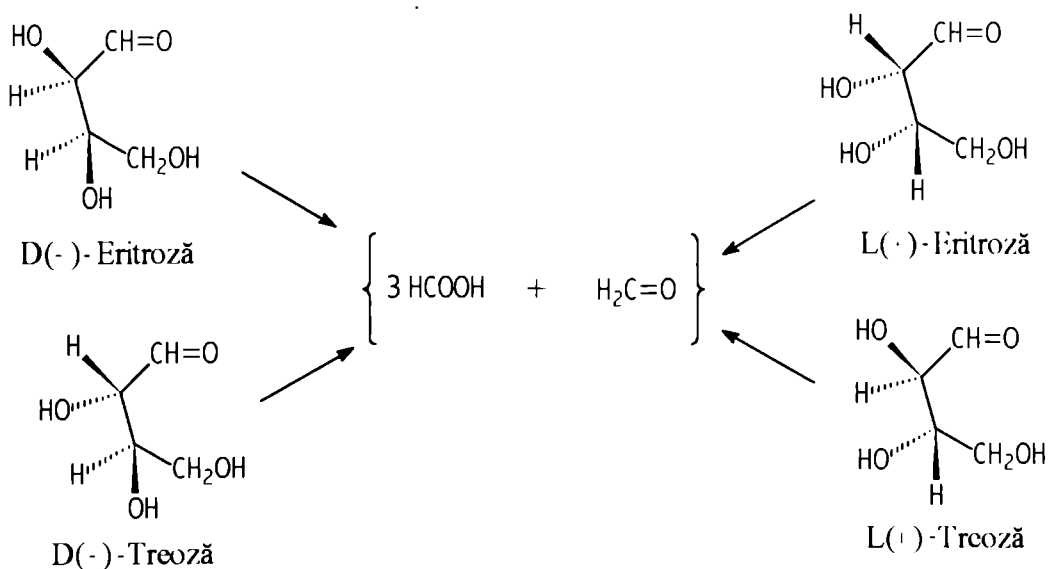
2.2. Cele două trioze dau aceeași produși dar dihidroxiacetona dă  $\text{CO}_2$  în locul acidului formic:



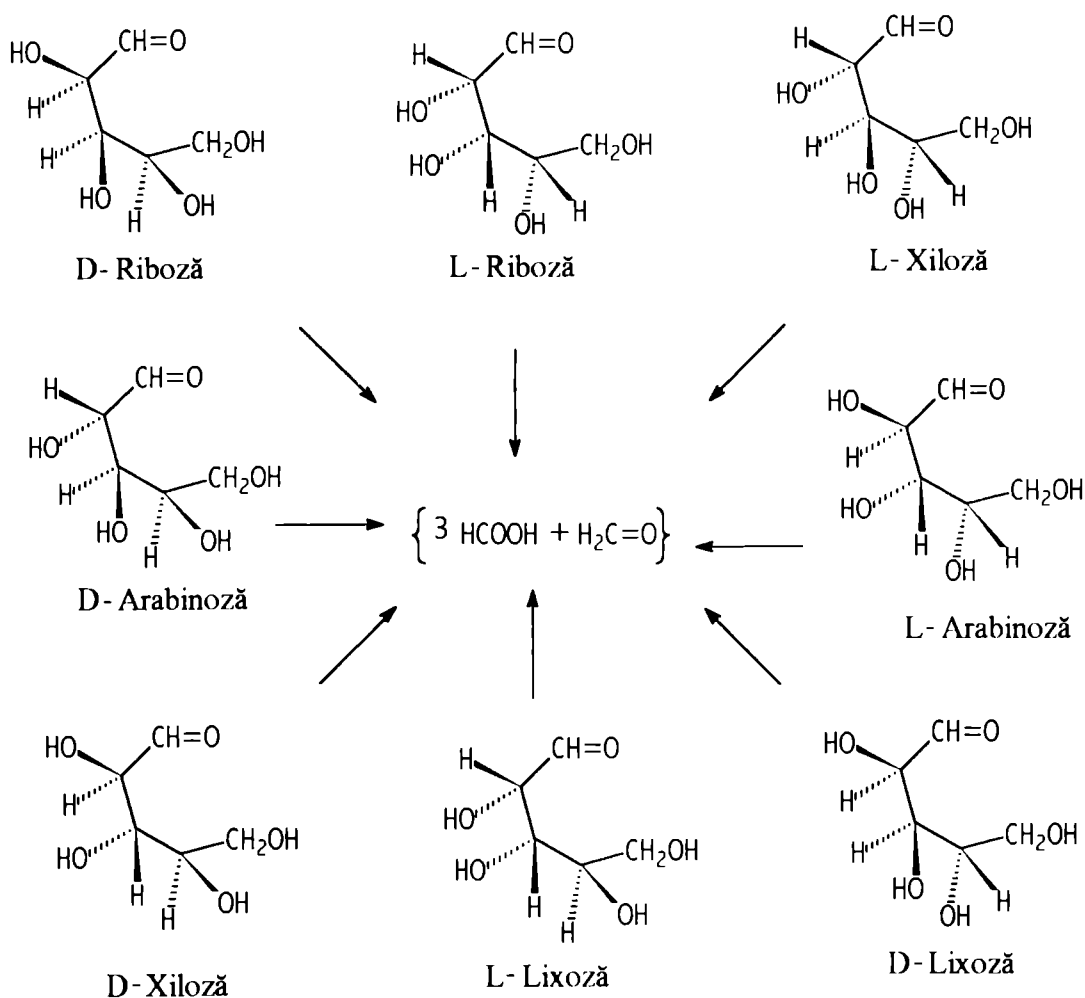
2.3. Cele două cetotetroze se oxidează similar cu dihidroxiacetona:



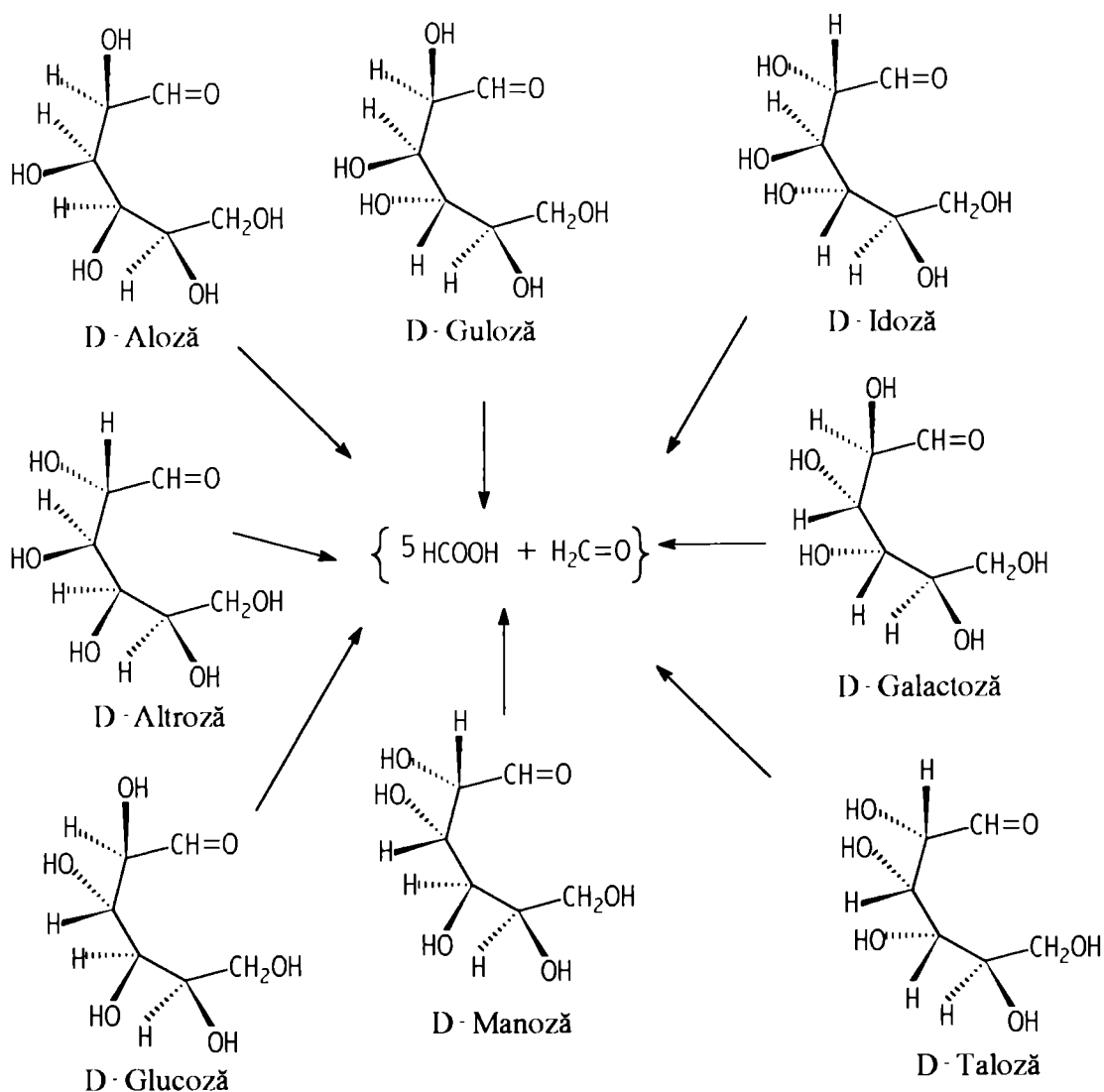
2.4. Toate aldotozele dau prin oxidare cu acid periodic aceeași produși:



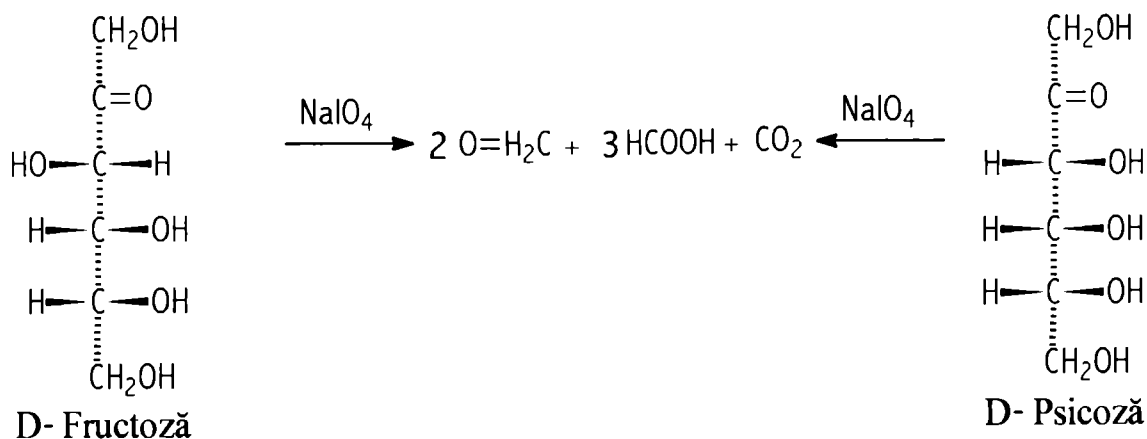
2.5. Toate cele opt aldopentoză dau prin reacția Malaprade aceeași produși:



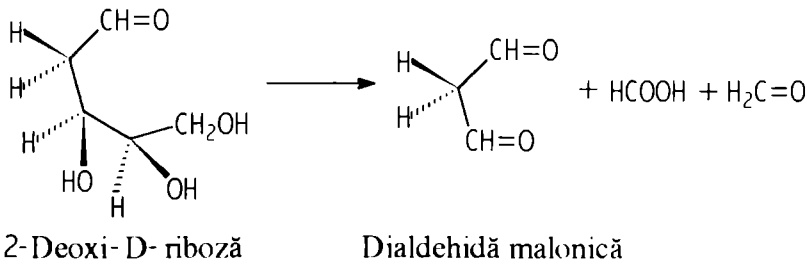
2.6. Toate cele opt aldohexoze din seria D dau aceeași produși prin oxidare cu acid periodic:



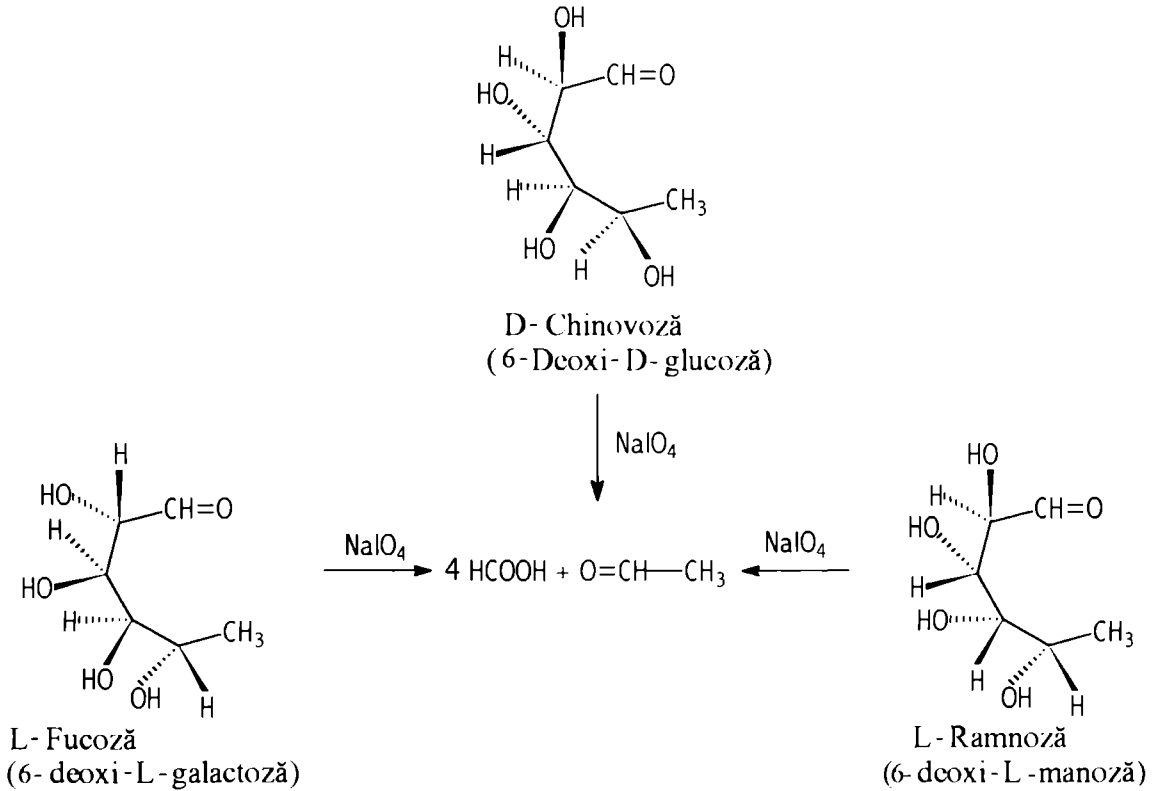
2.7. D-Fructoza și D-psicoza dau aceeași produși prin oxidare cu acid periodic:



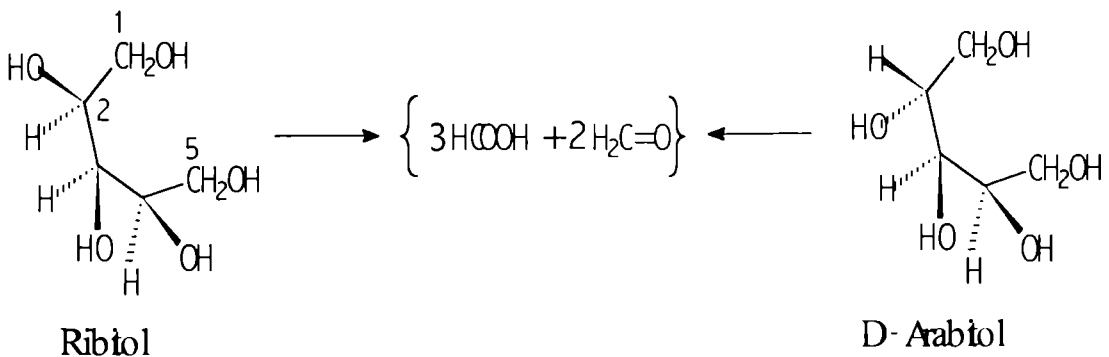
2.8. 2-Deoxi-D-riboza se oxidează în felul următor:



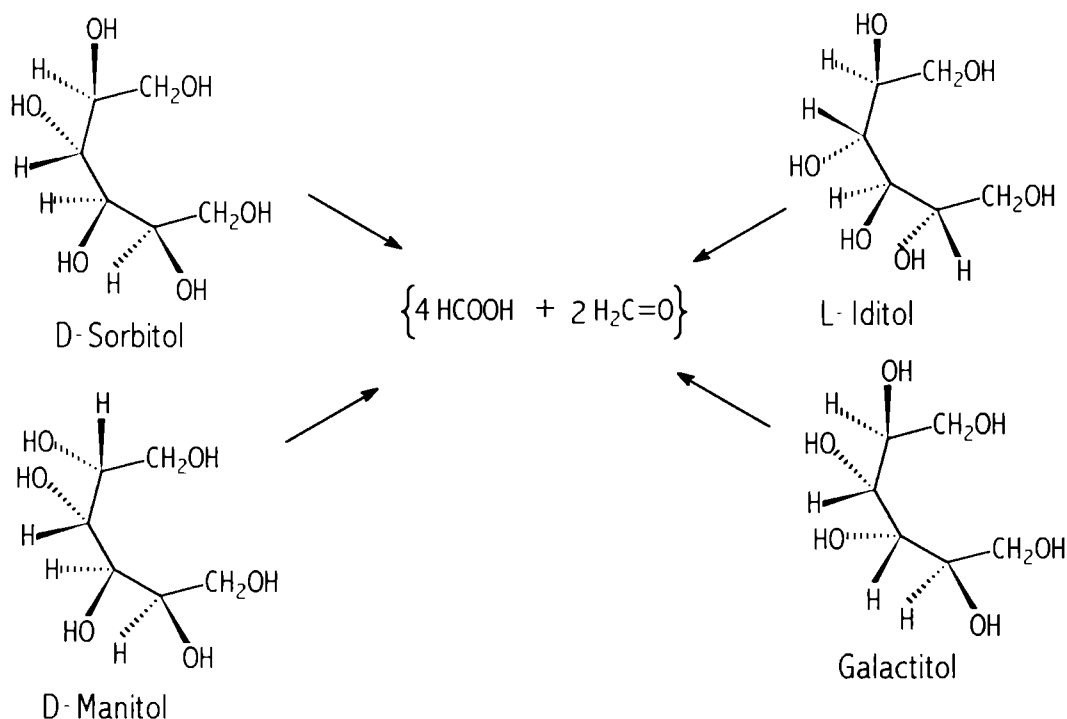
L-Fucoza, L-ramnoza și D-chinovoza dau aceeași produși:



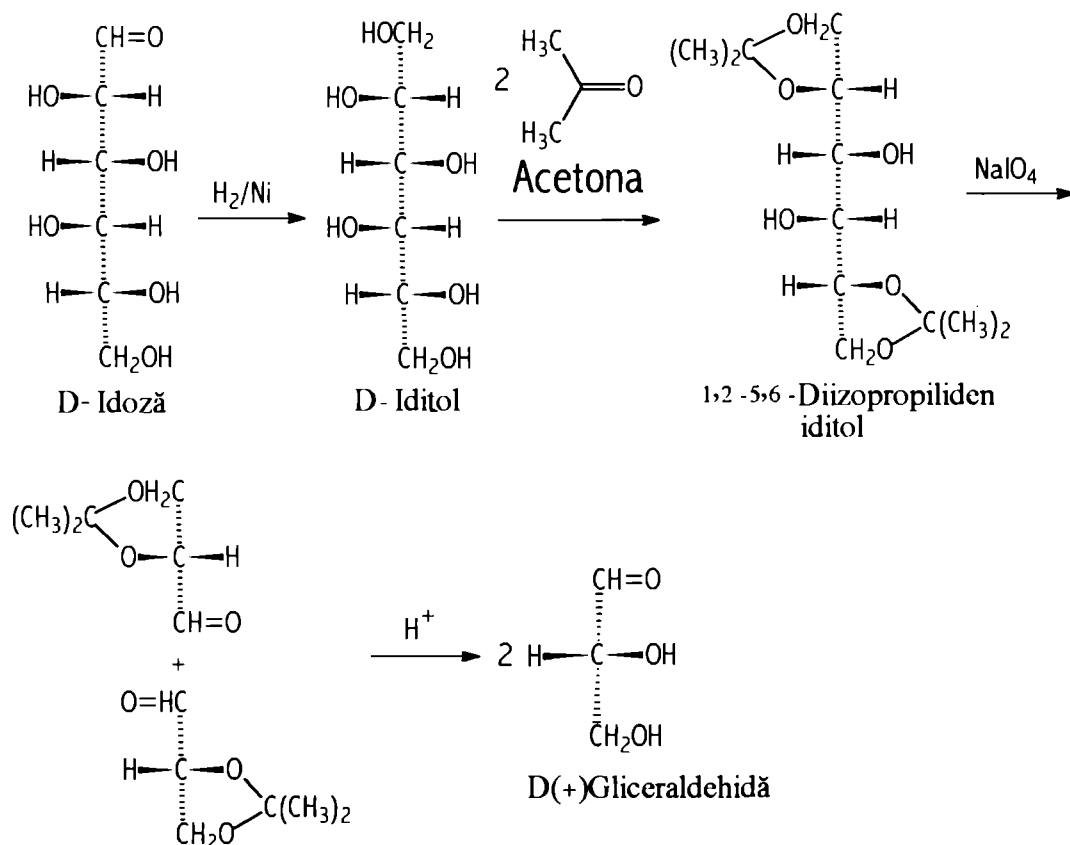
2.9. Cei doi pentitoli dau aceeași produși, la oxidare:



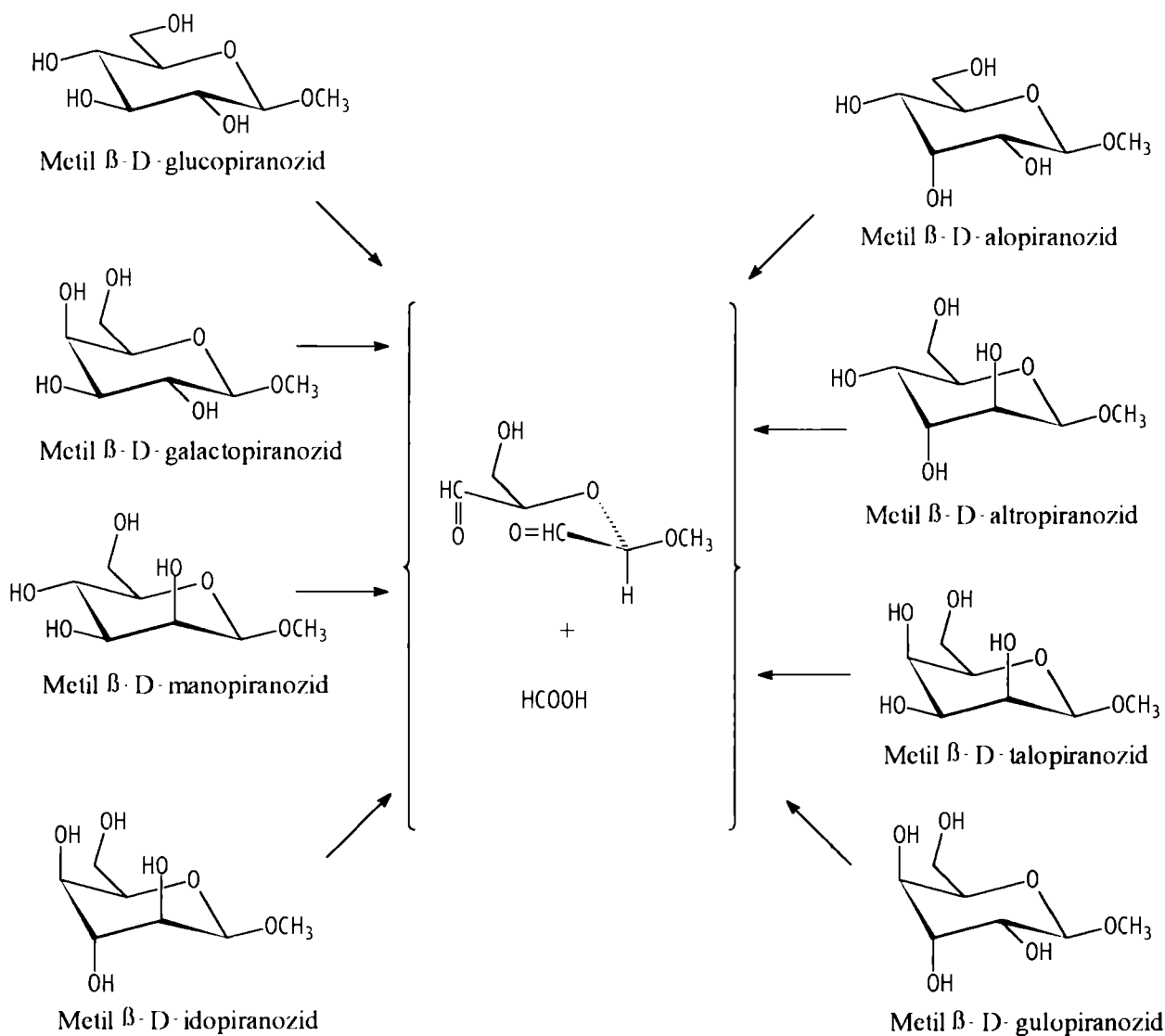
2.10. Cei patru hexitoli dau aceeași produși prin oxidare cu acid periodic:



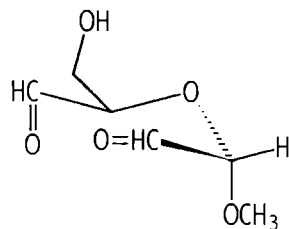
2.11. Produsul final constă în două molecule de D(+)-gliceraldehidă; reacțiile sunt următoarele:



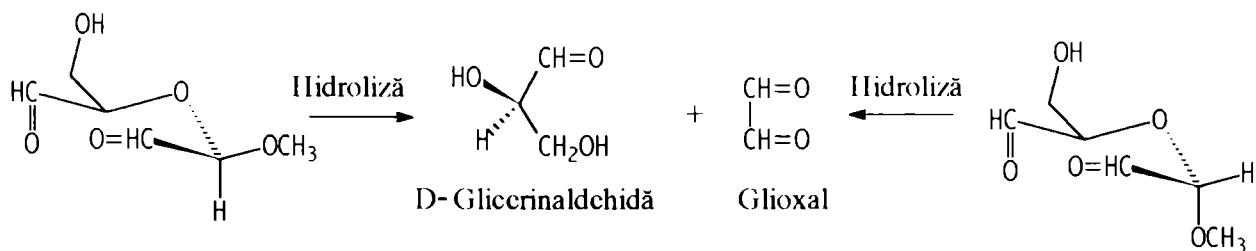
2.12. Se poate observa că derivații metil  $\beta$ -D-piranozid ai tuturor aldohexozelor cu catenă liniară, duc prin oxidare cu acid periodic la aceeași compus: un eter dialdehidic optic activ și acid formic:



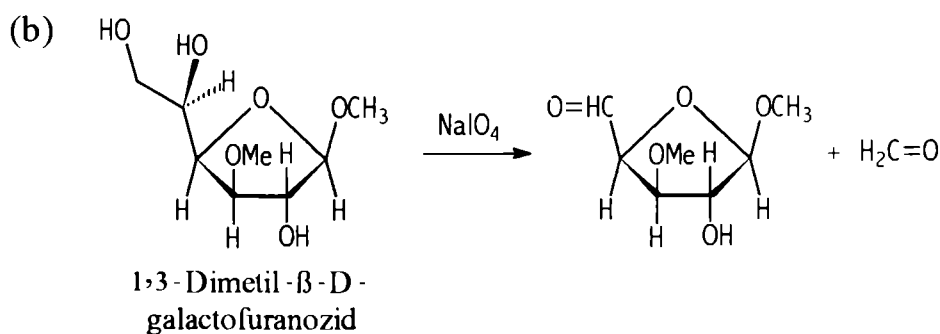
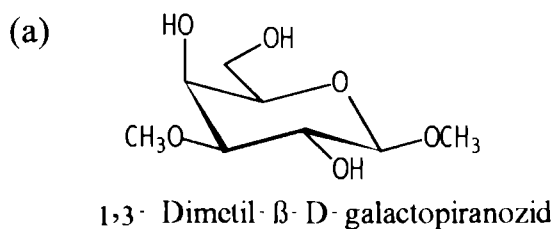
Similar, derivații metil  $\alpha$ -D-piranozid ai tuturor aldohexozelor cu catenă liniară, duc prin oxidare cu acid periodic la aceeași compus: un eter dialdehidic optic activ, diastereoizomer cu compusul de mai sus, și acid formic:



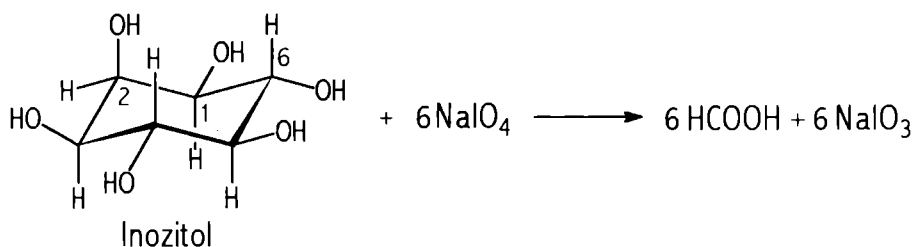
Cei doi eteri dialdehidici duc prin hidroliză la aceeași produși: D-glicerinaldehidă și glioxal:



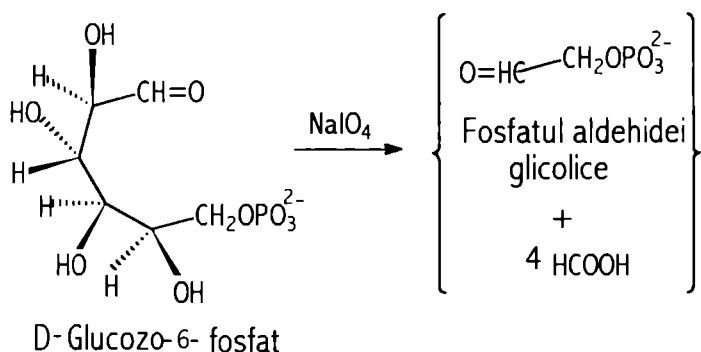
2.13. Analizând structura 1,3-dimetil- $\beta$ -D-galactopiranozidului, se constată că aceasta este rezistentă la oxidarea cu periodat; în schimb 1,3-dimetil- $\beta$ -D-galactofuranozidul se oxidează în felul următor:

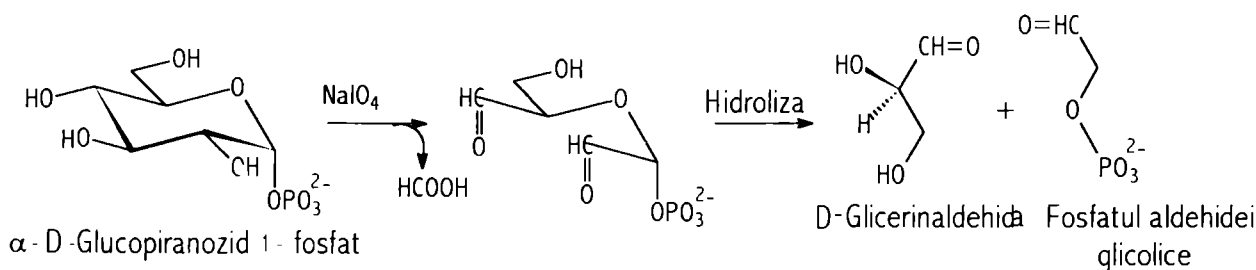
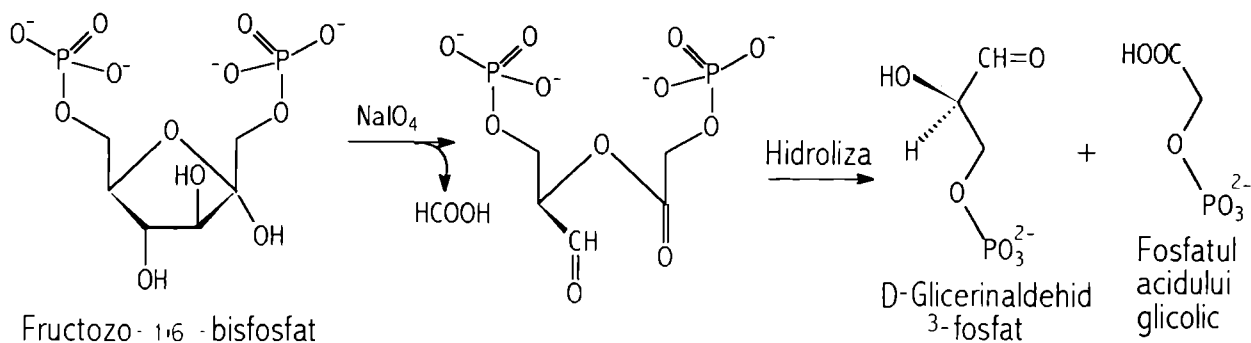
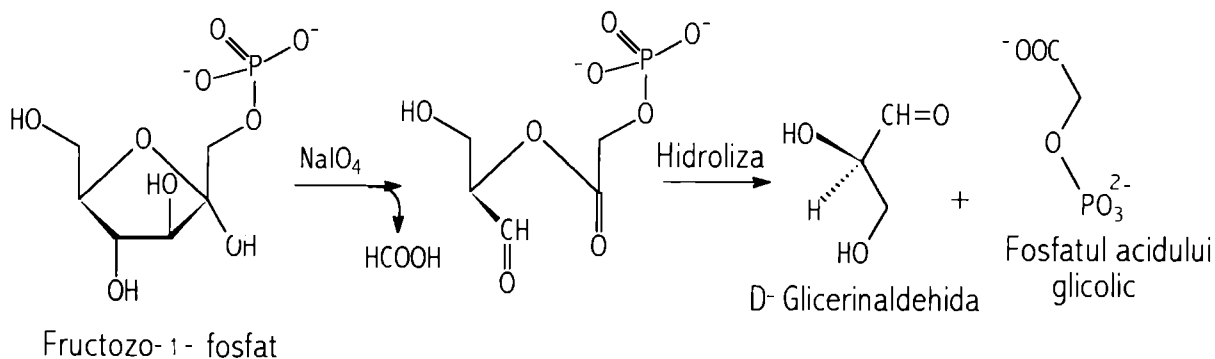
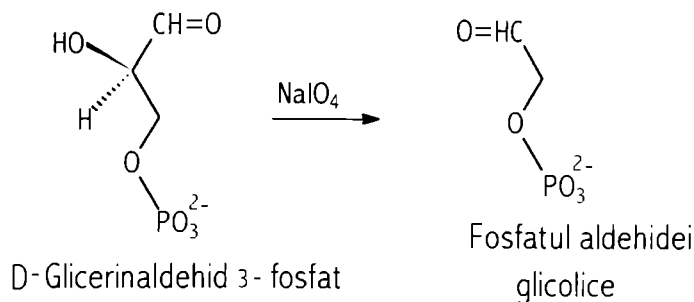
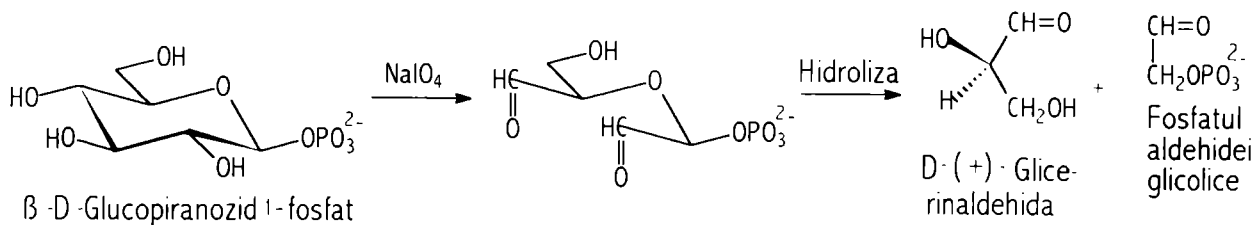


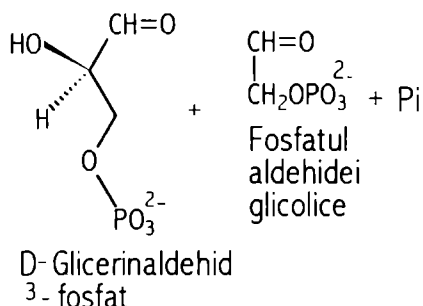
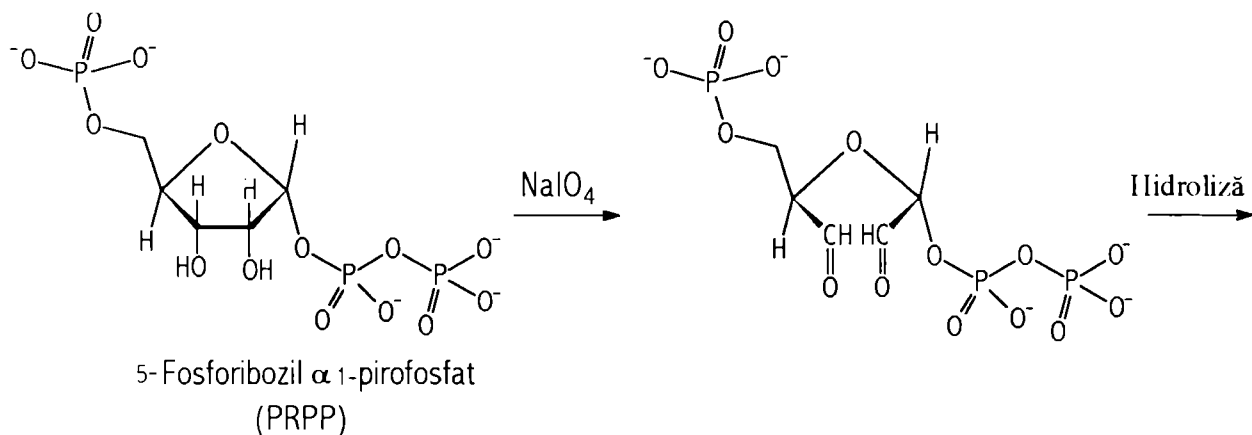
2.14. Inozitolul se oxidează în felul următor:



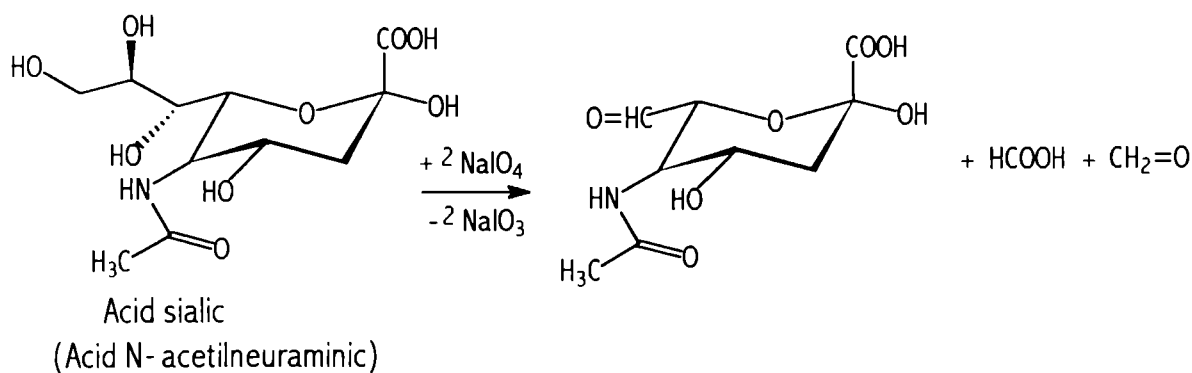
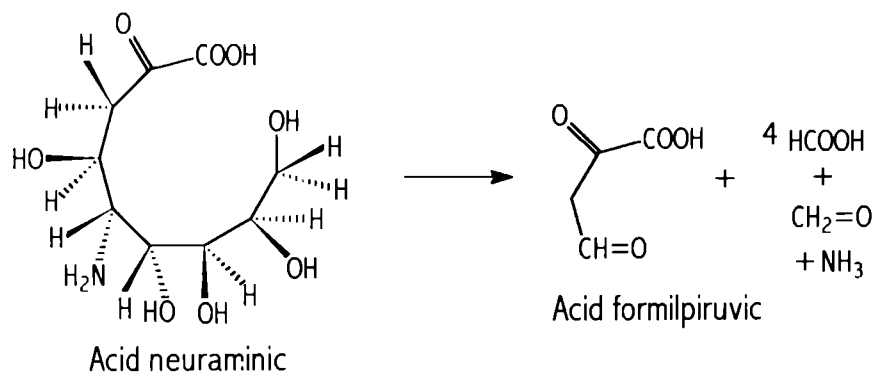
2.15. Glucidele fosforilate se oxidează în felul următor:

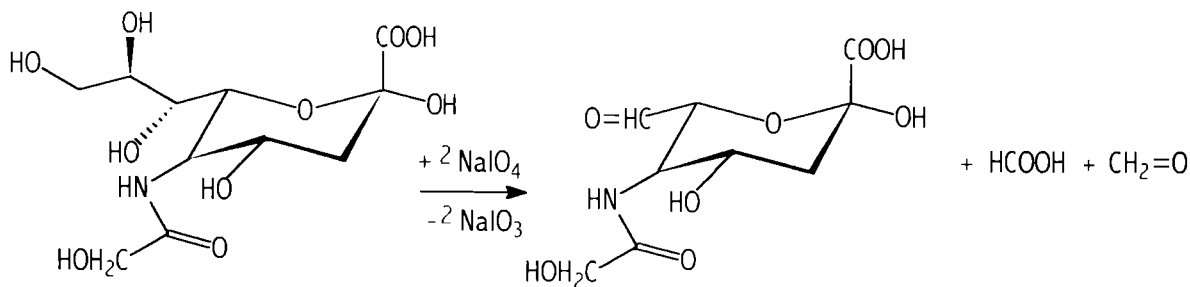




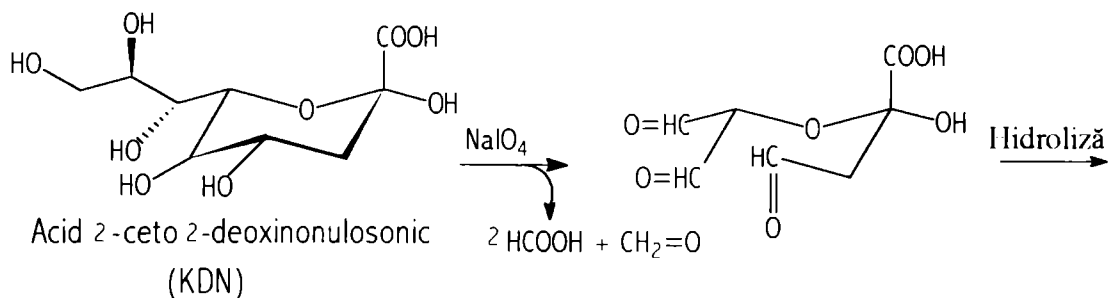


2.16. Acidul neuraminic și congenerii săi se oxidează astfel:

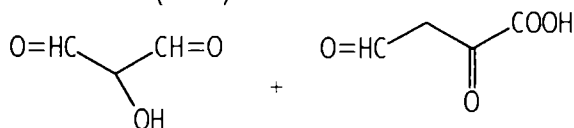




Acid N-glicolilneuraminic



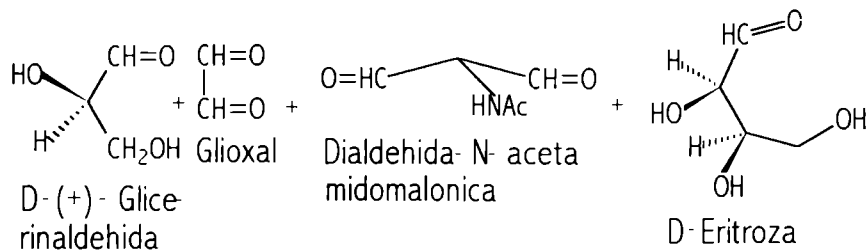
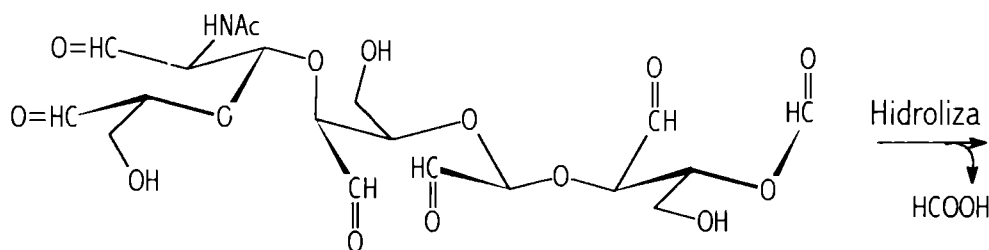
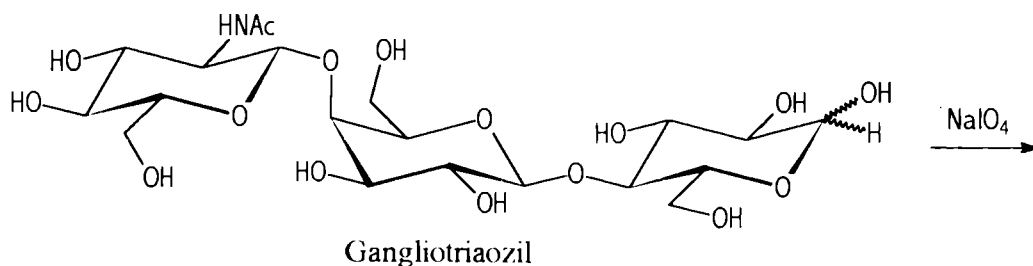
Acid 2-ceto 2-deoxinonulosonic  
(KDN)



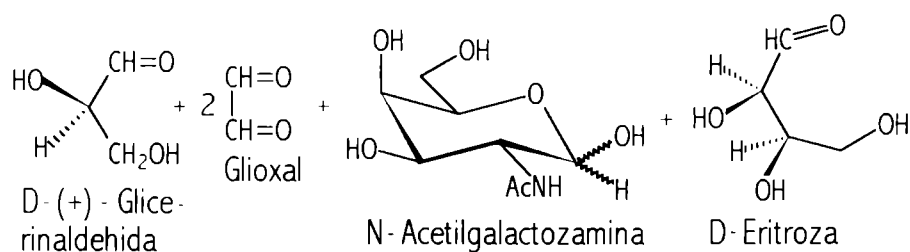
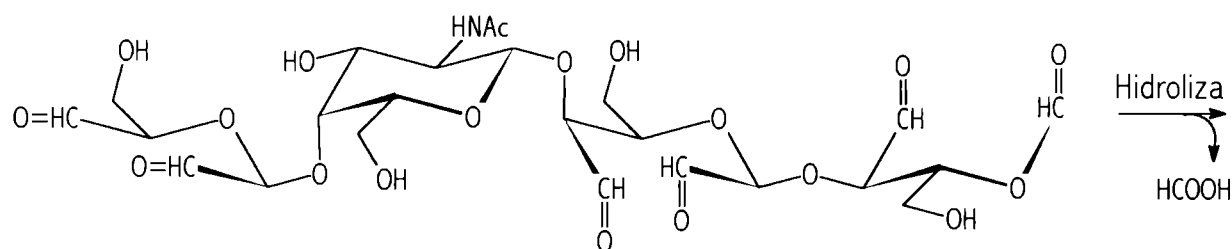
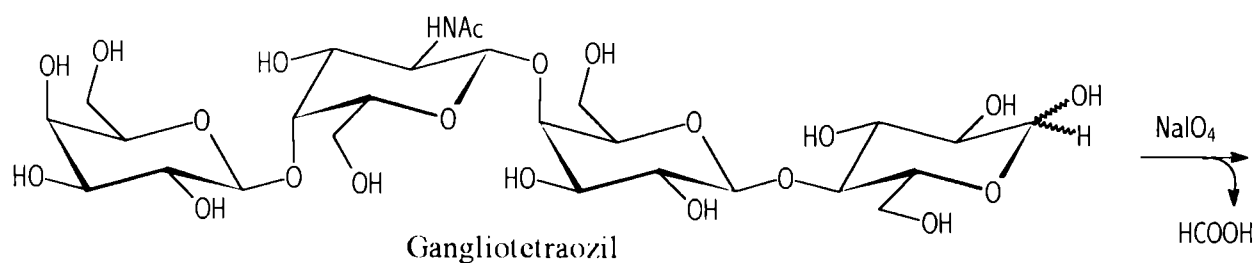
Dialdehida hidroxi -  
malonică

Acid formilpiruvic

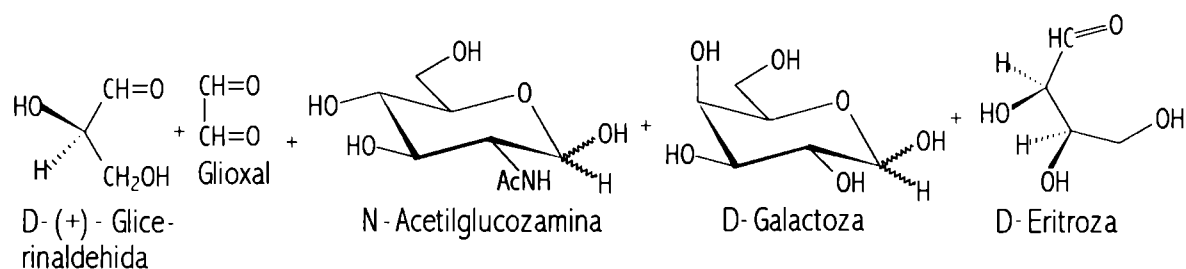
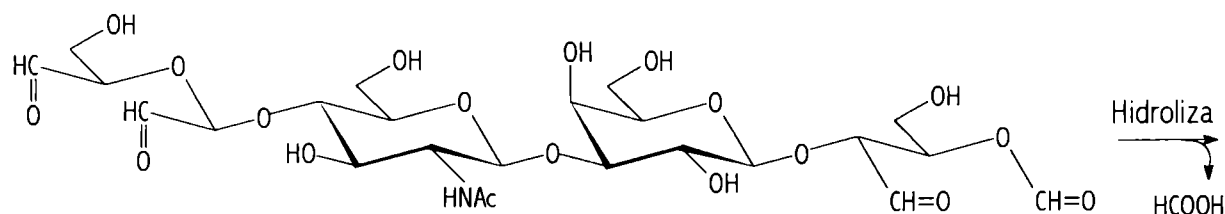
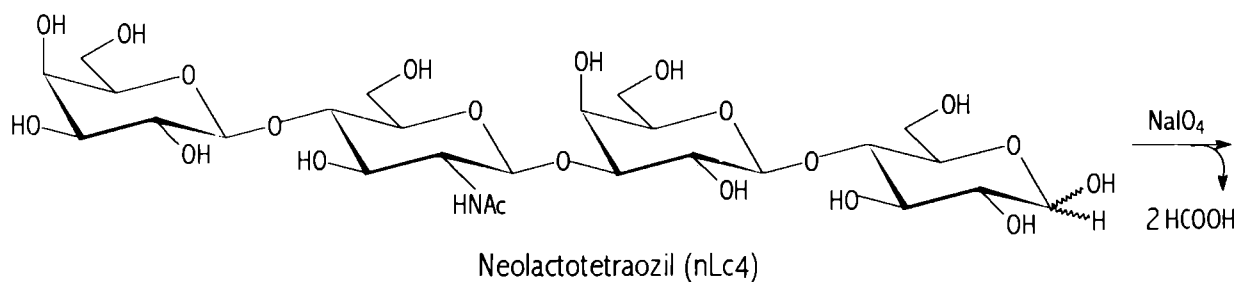
2.17. Fragmentele oligoglucidice care determină seriile de glicosfingolipide se oxidează astfel:



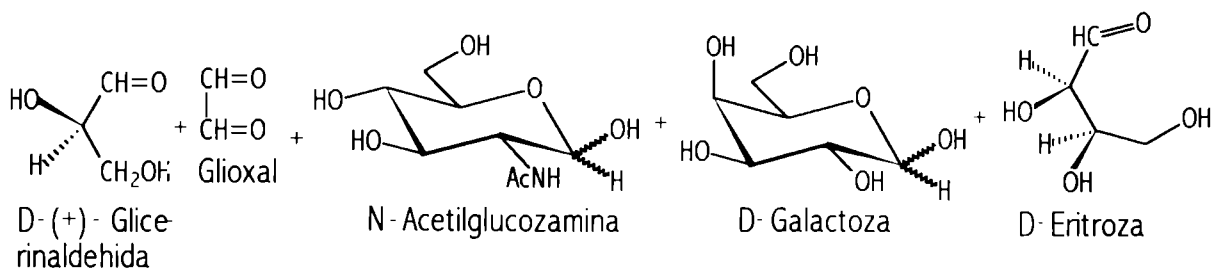
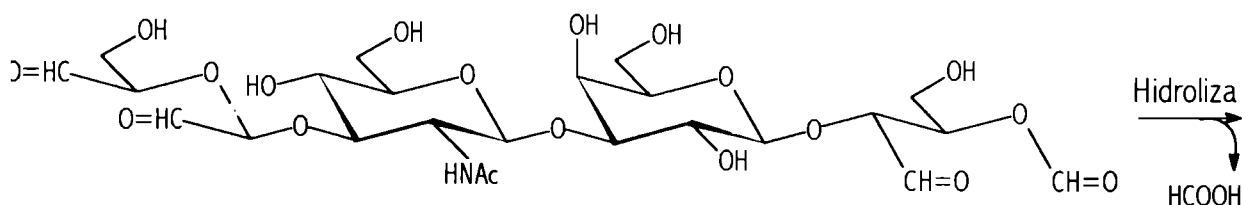
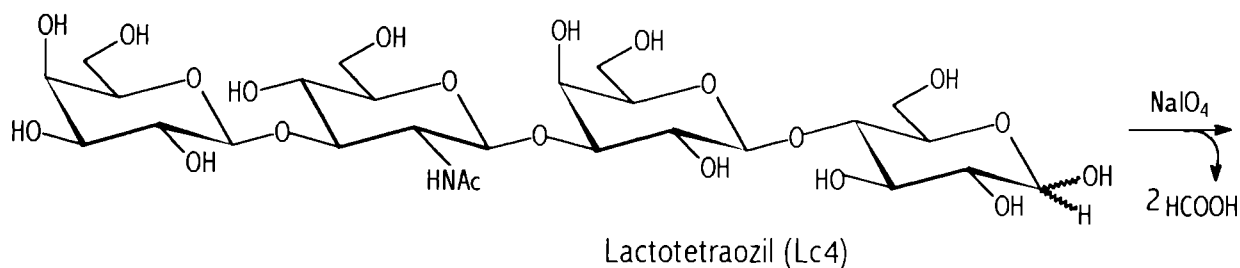
**Gangliotetraozil (Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc, Gg4):**



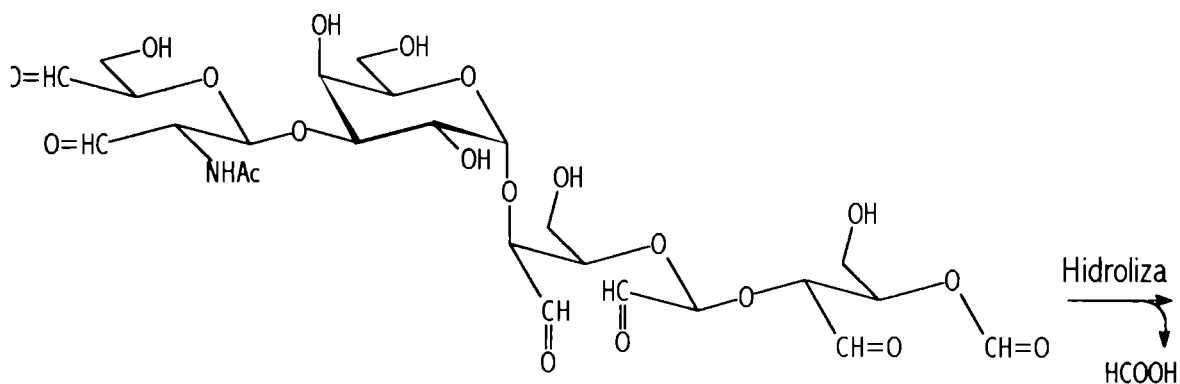
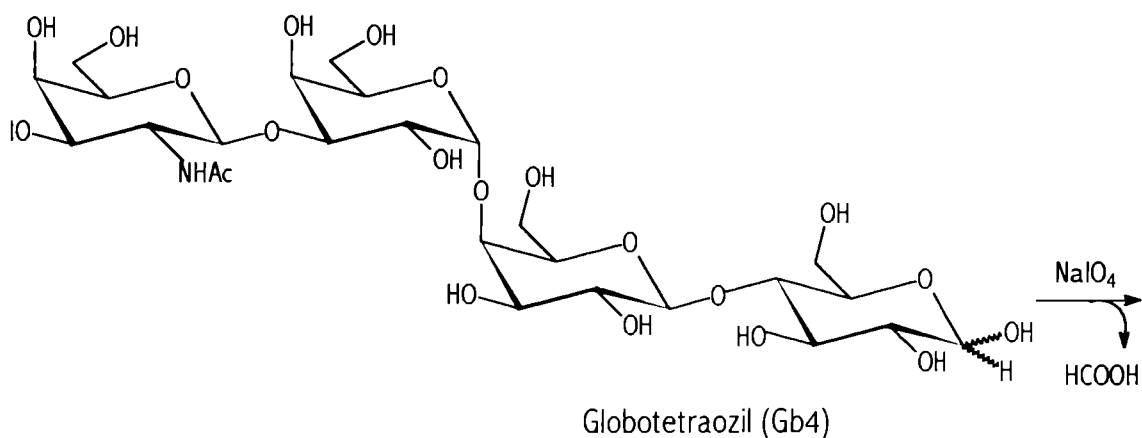
**Neolactotetraozil (Gal $\beta$ 1-4GlcNAc $\beta$ 1-3Gal $\beta$ 1-4Glc, nLc4):**

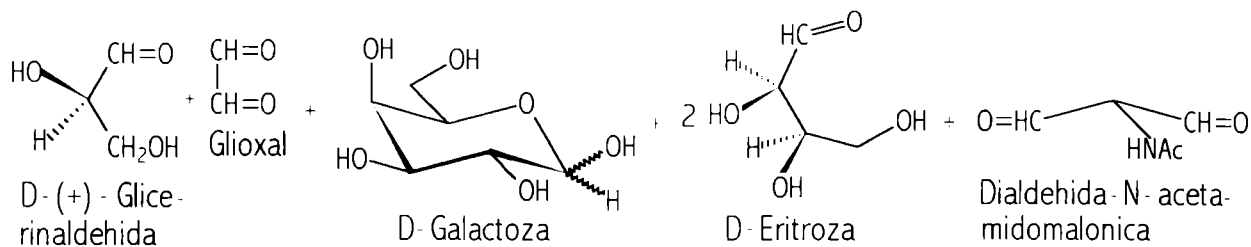


## Lactotetraozil, Lc4

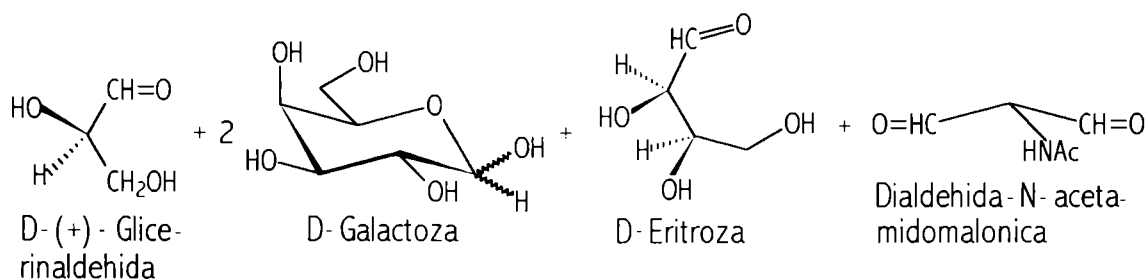
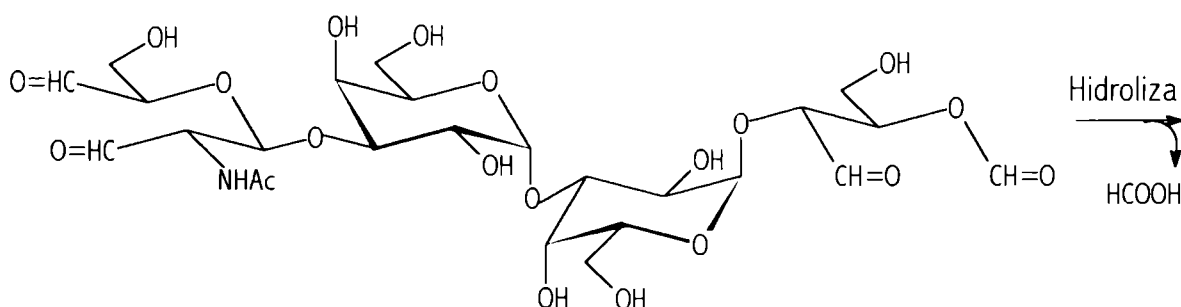
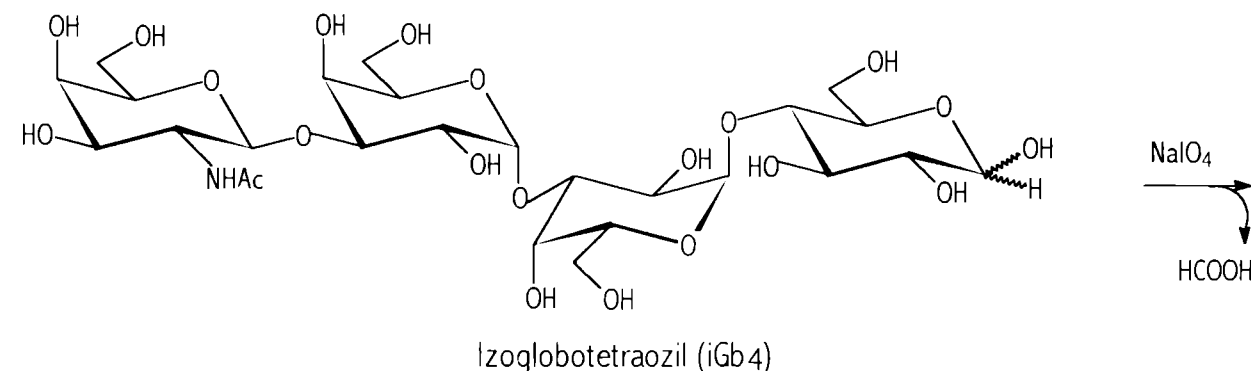


## Globotetraozil, Gb4

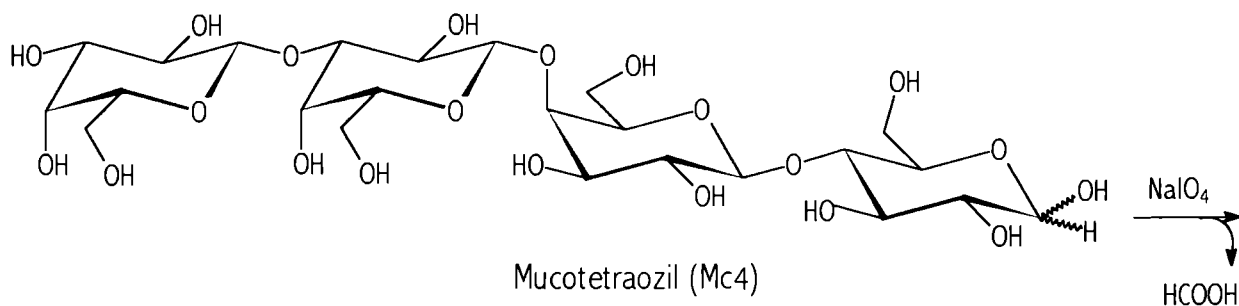




### Izoglobotetraozil:

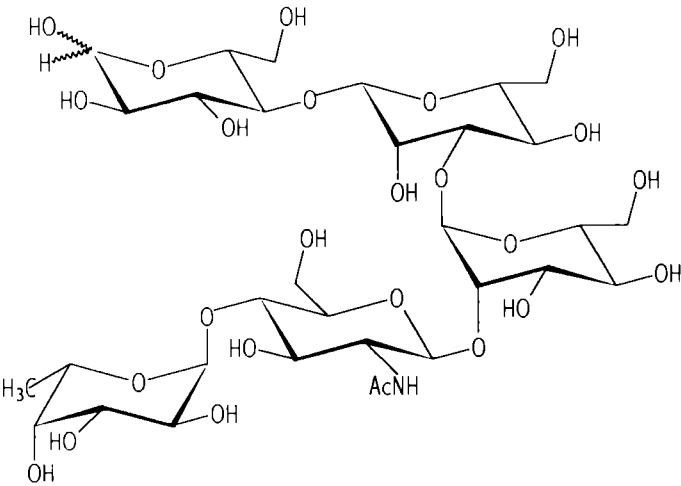


### Mucotetraozil:

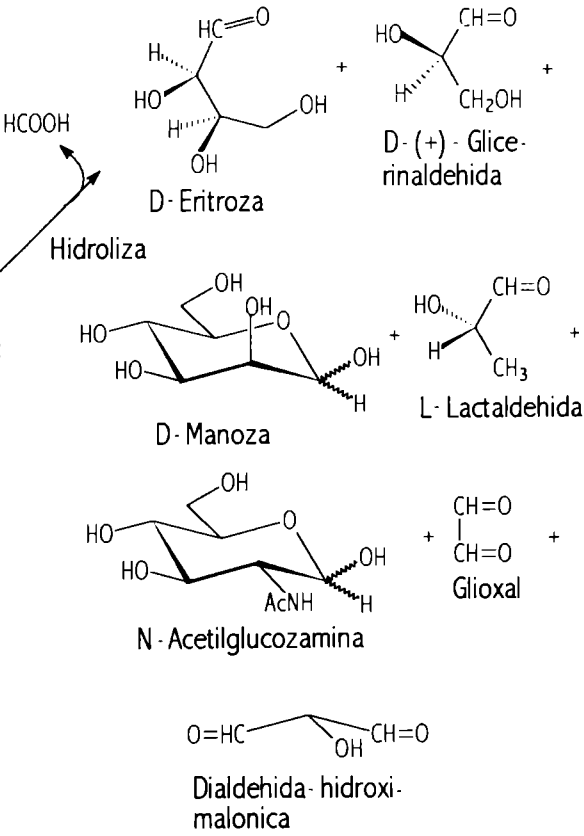
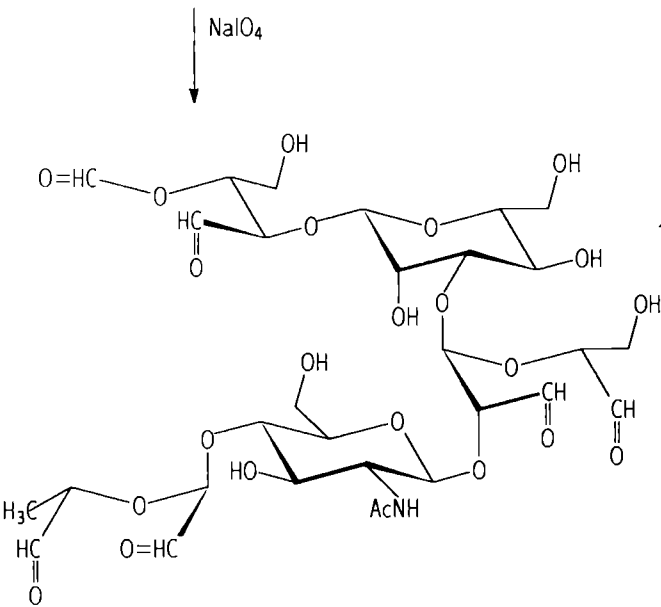




**Molupentaozil (MI5):**

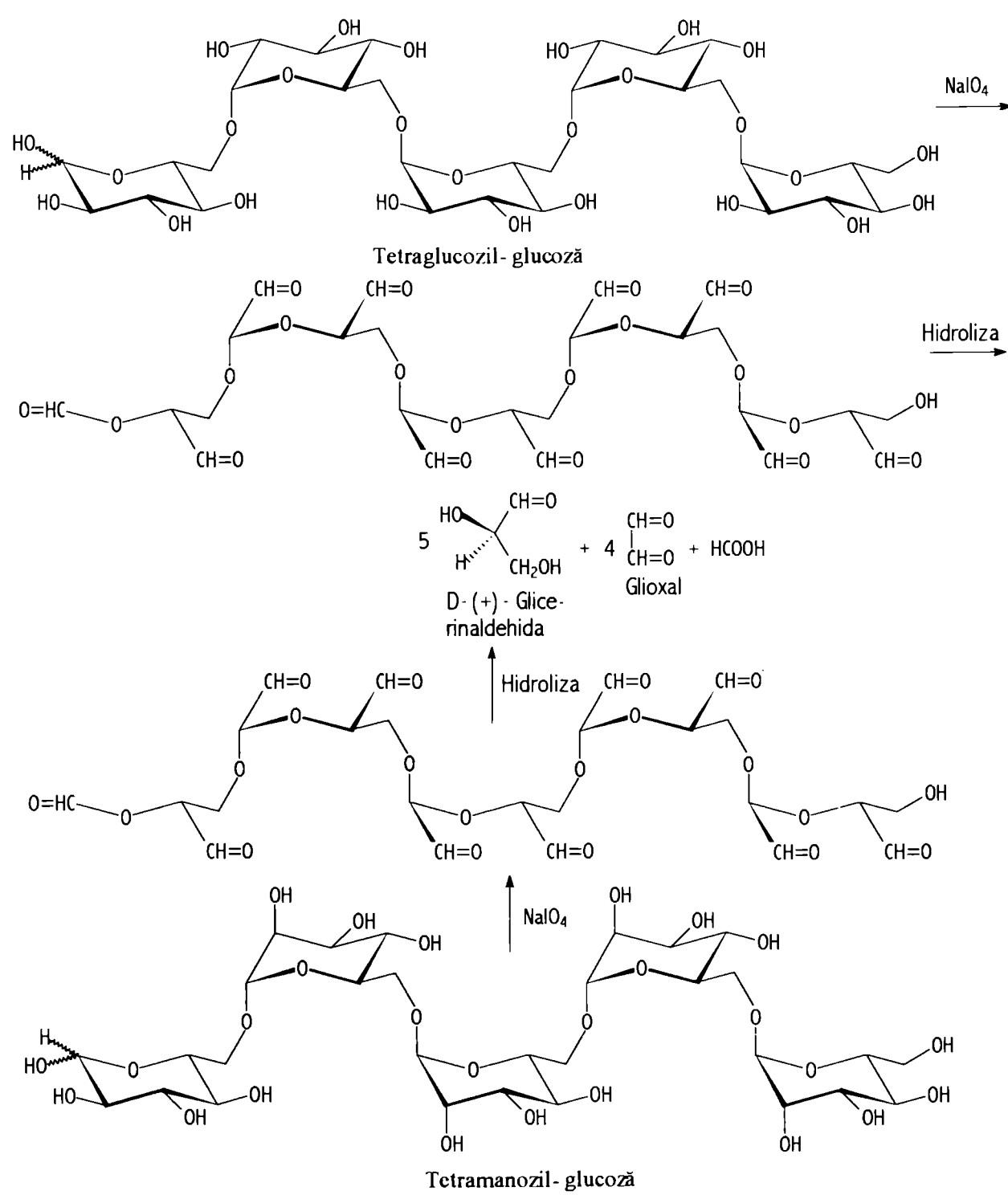


Molupentaozil (MI5)



**Tetraglucozil-glucoza și tetramanozil-glucoza:**

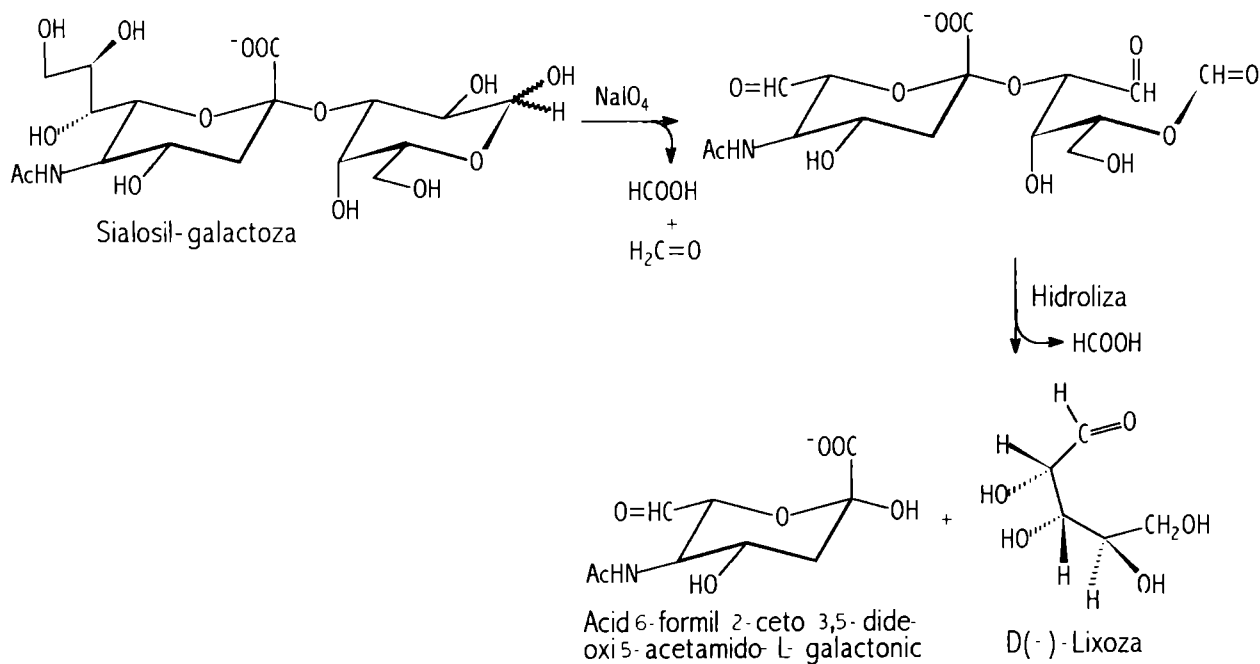
Tetraglucozil-glucoza și tetramanozil-glucoza dau prin oxidare cu acid periodic același produs de reacție; prin hidroliză, rezultă deasemenia aceeași produși:



## 2.18. Oligoglucide provenite din ganglioide:

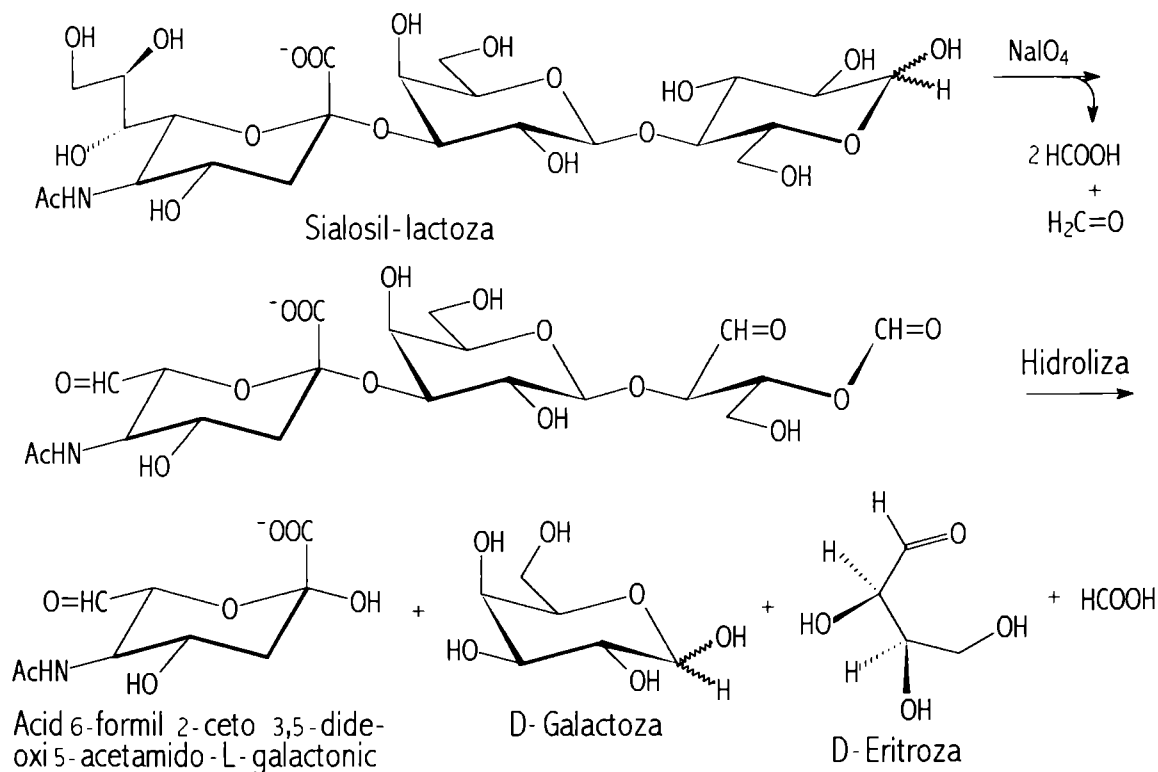
### Oligoglucidul ganglioizidului GM4

Oligoglucidul ganglioizidului GM4 este Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal; oxidarea cu reactivul Malaprade decurge în felul următor:



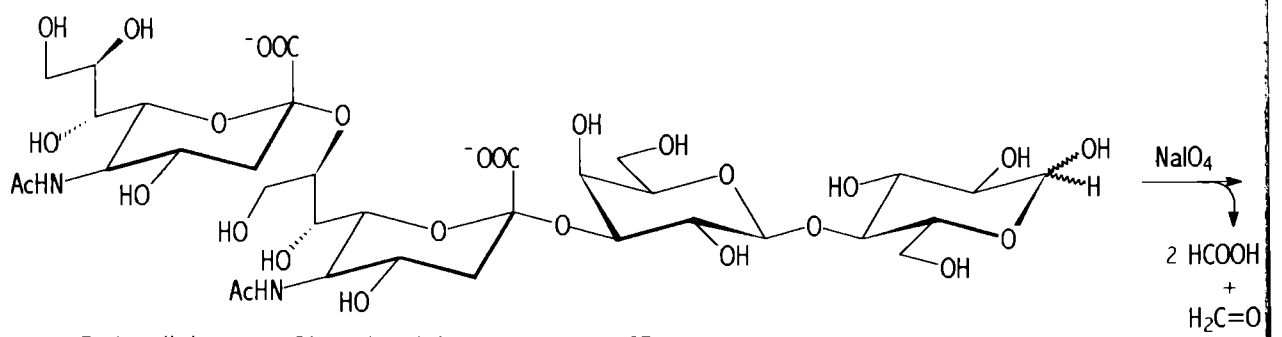
### Oligoglucidul ganglioizidului GM3

Oligoglucidul ganglioizidului GM3 este Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4Glc; oxidarea cu acid periodic decurge astfel:

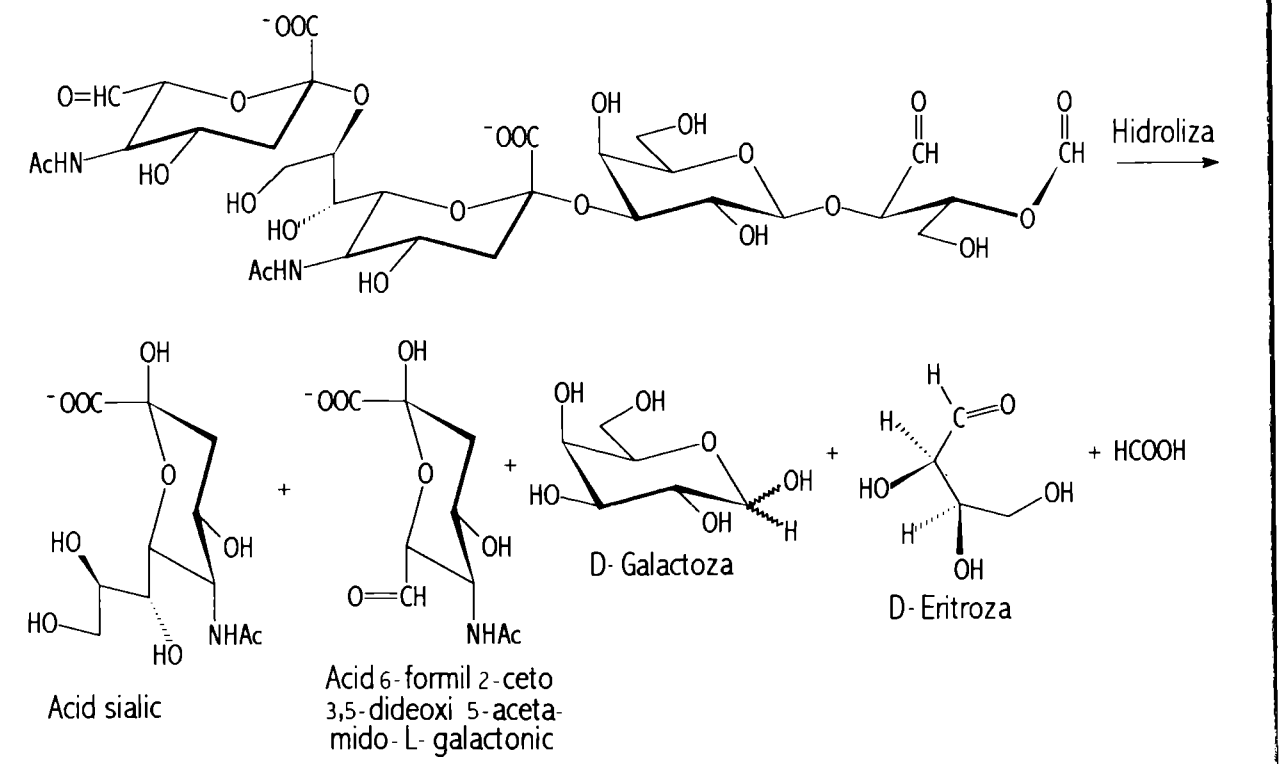


**Oligoglucidul ganglioizidului GD3 (disialosil-lactoză):**

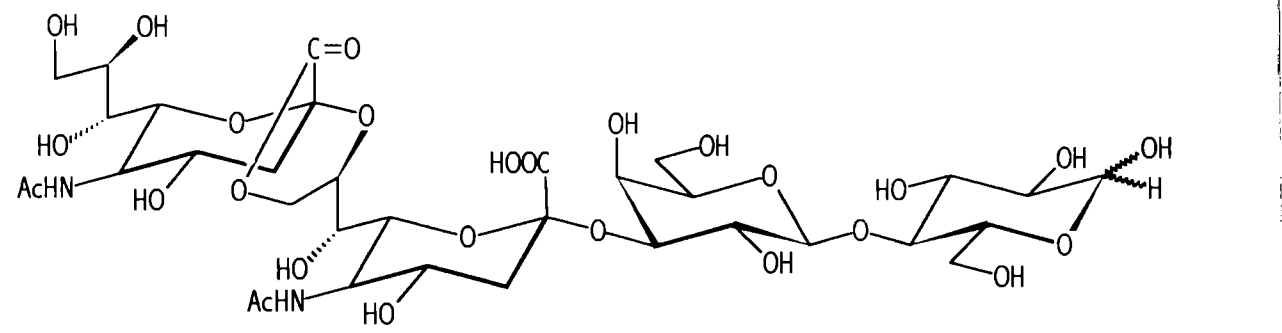
Oligoglucidul ganglioizidului GD3 (disialosil lactoza) este Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4Glc; oxidarea cu acid periodic și hidroliza duc la următorii produși:



Disialosil- lactoza (Oligoglucidul ganglioizidului GD3)

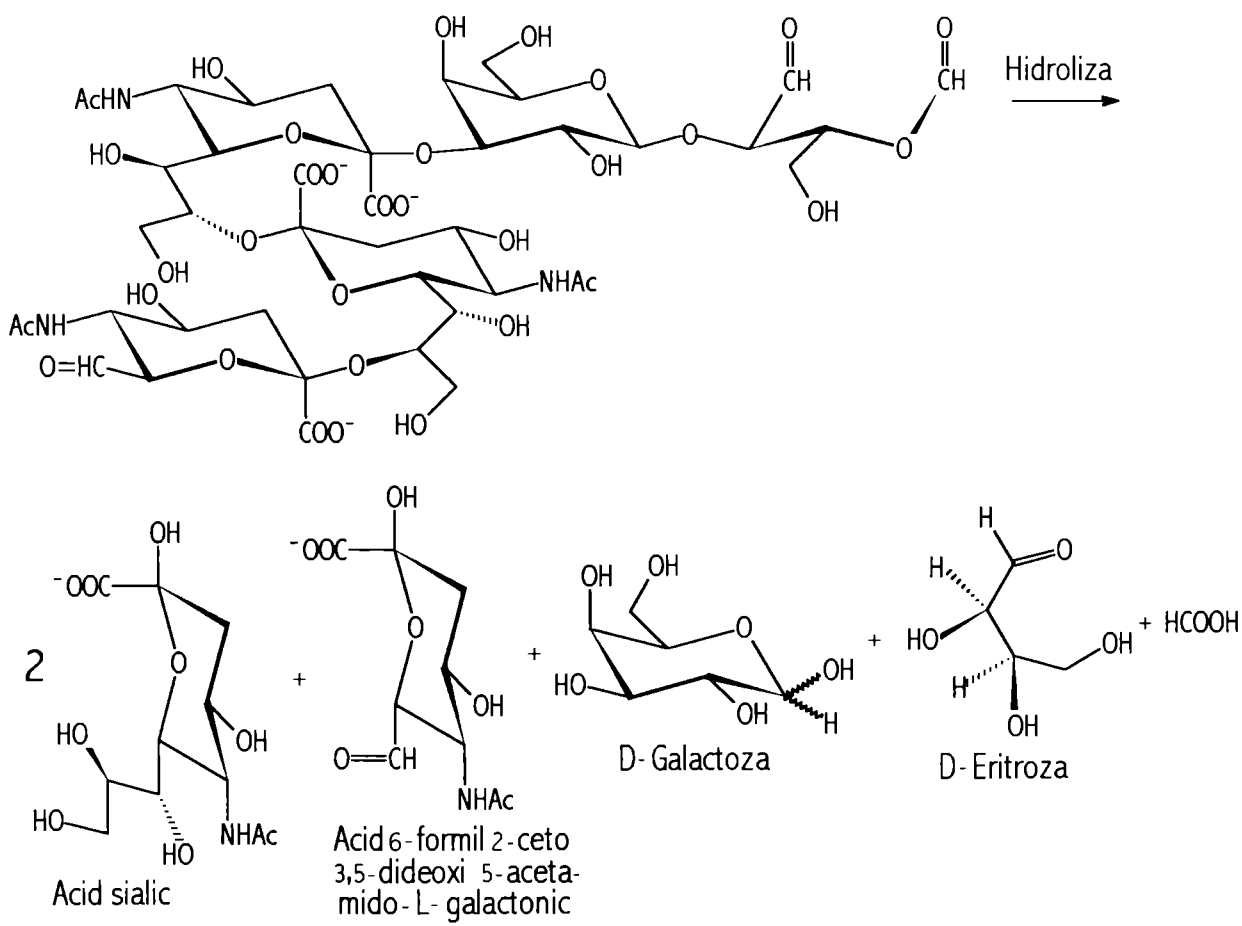
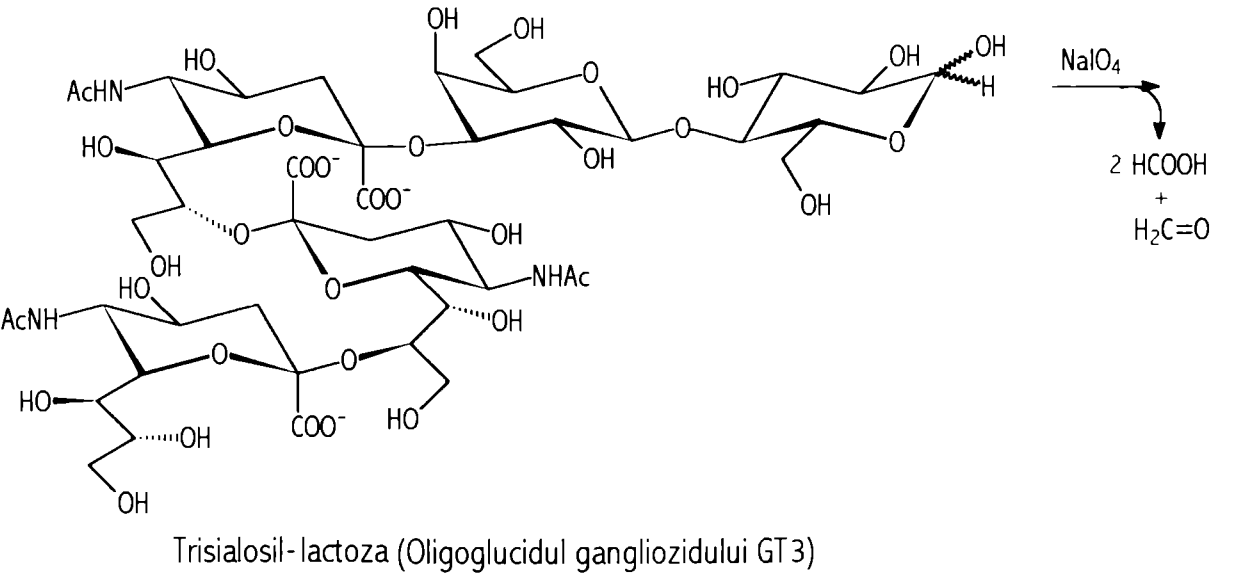


Lactona ganglioizidului GD3 duce, prin oxidare cu acid periodic, la aceeași produși pentru că lactonizarea nu afectează grupări diol:



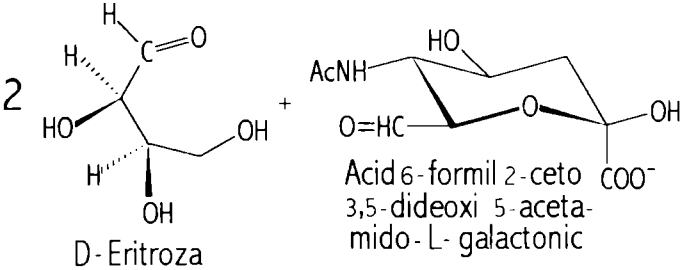
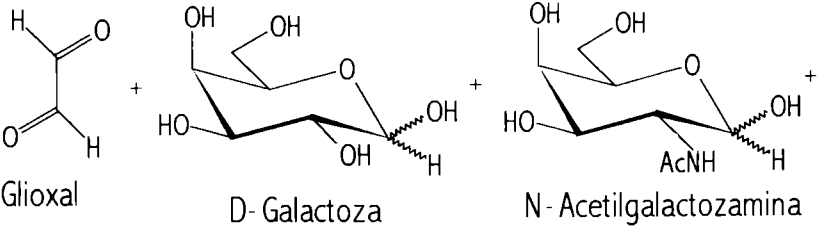
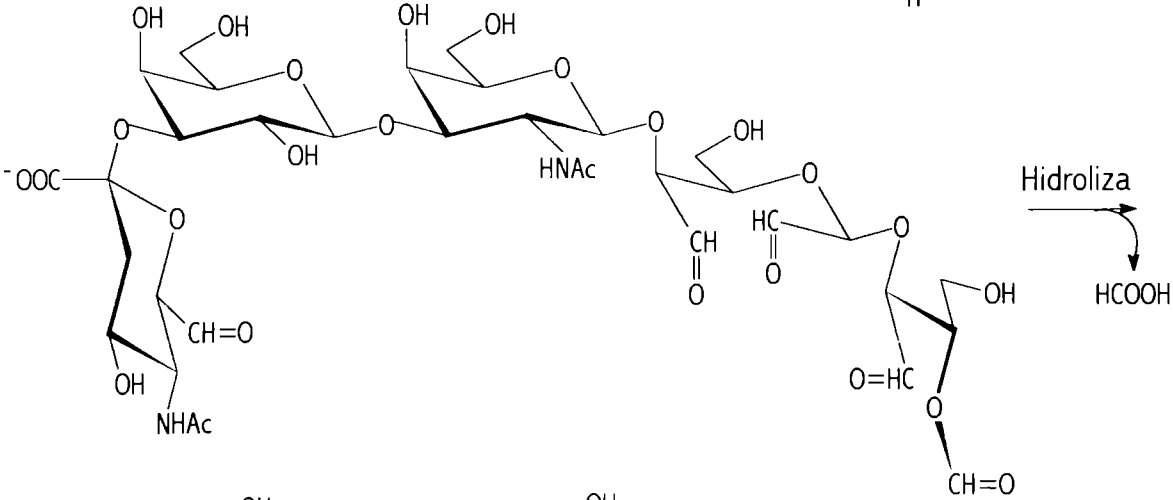
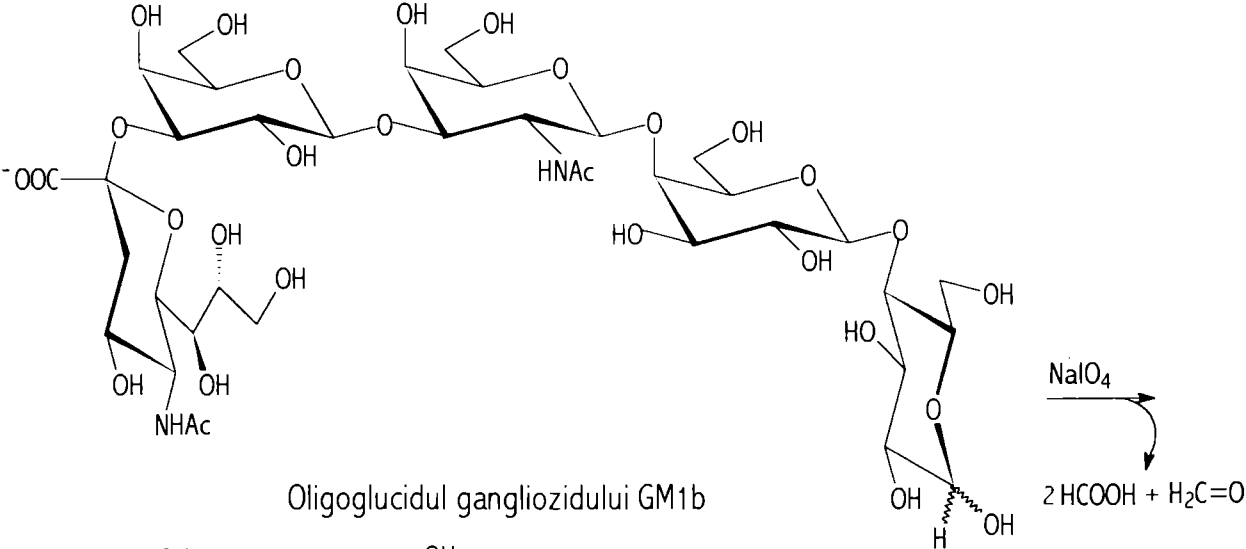
**Oligoglucidul ganglioizidului GT3 (trisialosil-lactoză):**

Oligoglucidul ganglioizidului GT3 (trisialosil lactoză) este Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-4Glc; oxidarea cu acid periodic și hidroliza duc la următorii produși:



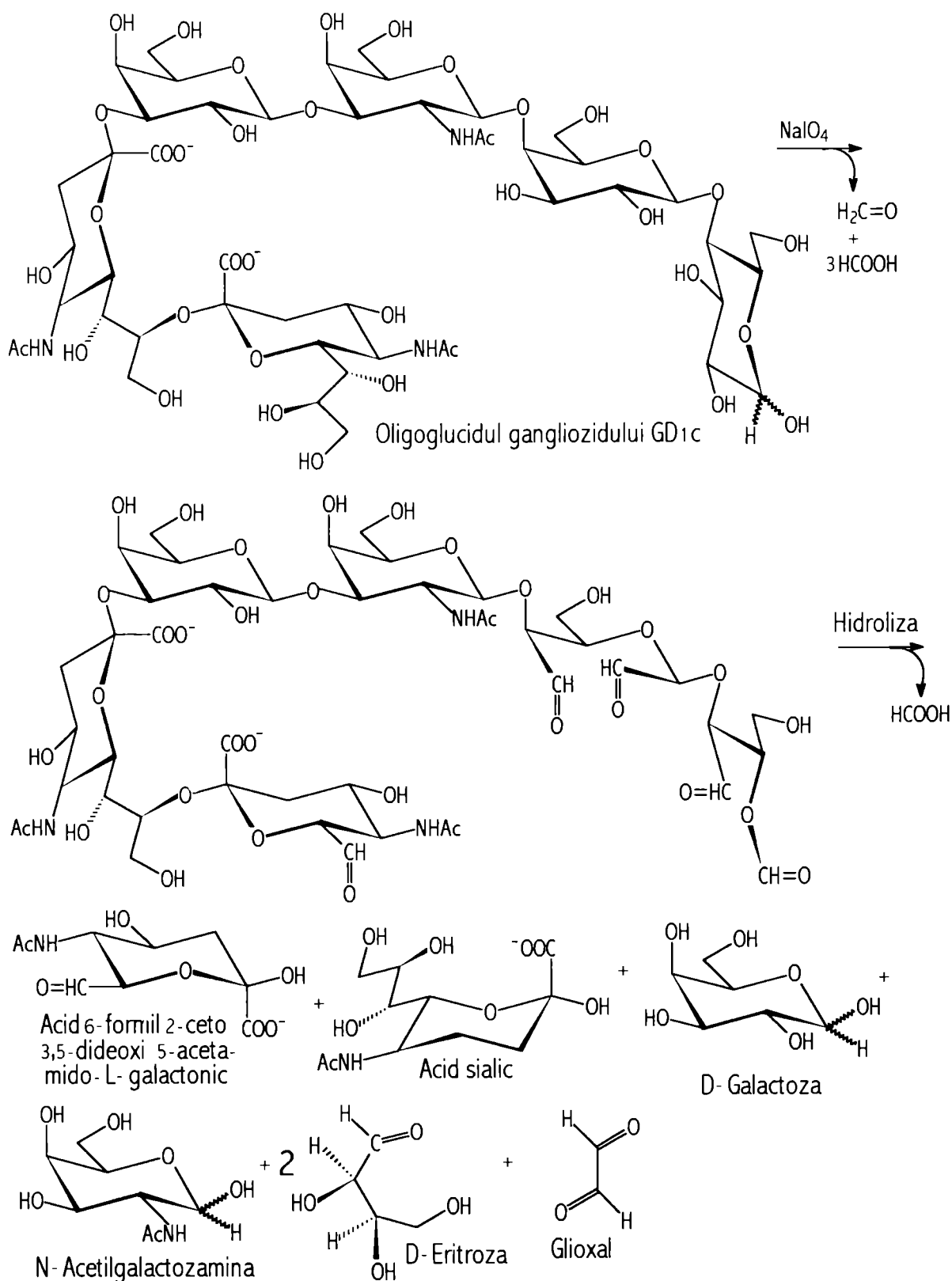
**Oligoglucidul ganglioizidului GM1b**

Oligoglucidul ganglioizidului GM1b este izomer cu oligoglucidul ganglioizidului GM1a; structura sa este următoarea: Neu5Acα2-3Galβ1-3GalNAcβ1-4Galβ1-4Glc; oxidarea cu acid periodic și hidroliza duc la următorii produși:



## Oligoglucidul gangliozidului GD1c

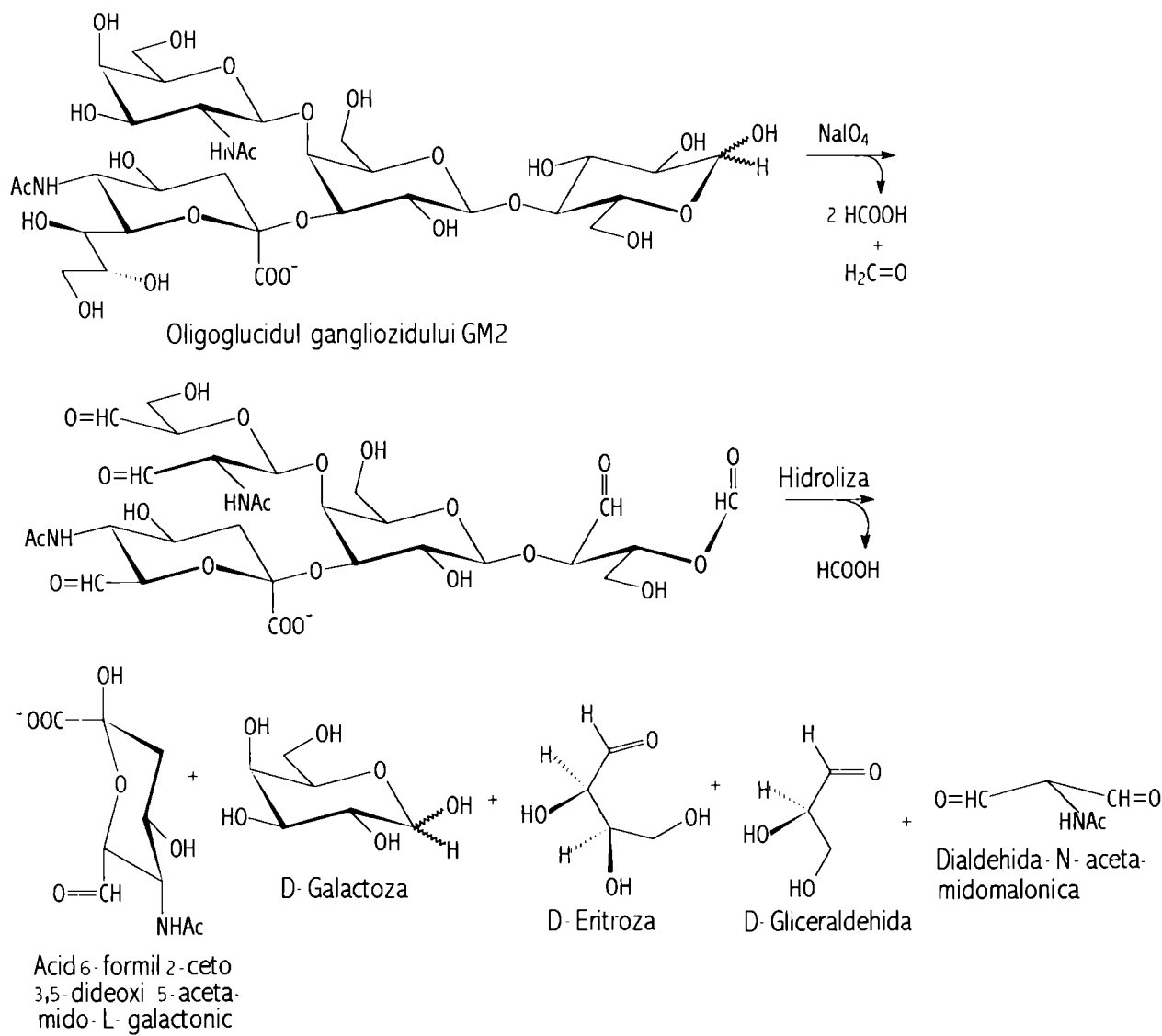
Oligoglucidul gangliozidului GD1c are următoarea structură: Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc; oxidarea cu acid periodic și hidroliza duc la următorii produși:



**Oligoglucidul ganglioizidului GM2**

Oligoglucidul ganglioizidului GM2 are următoarea structură: GalNAcβ1-4(Neu5Acα2-3)Galβ1-4Glc.

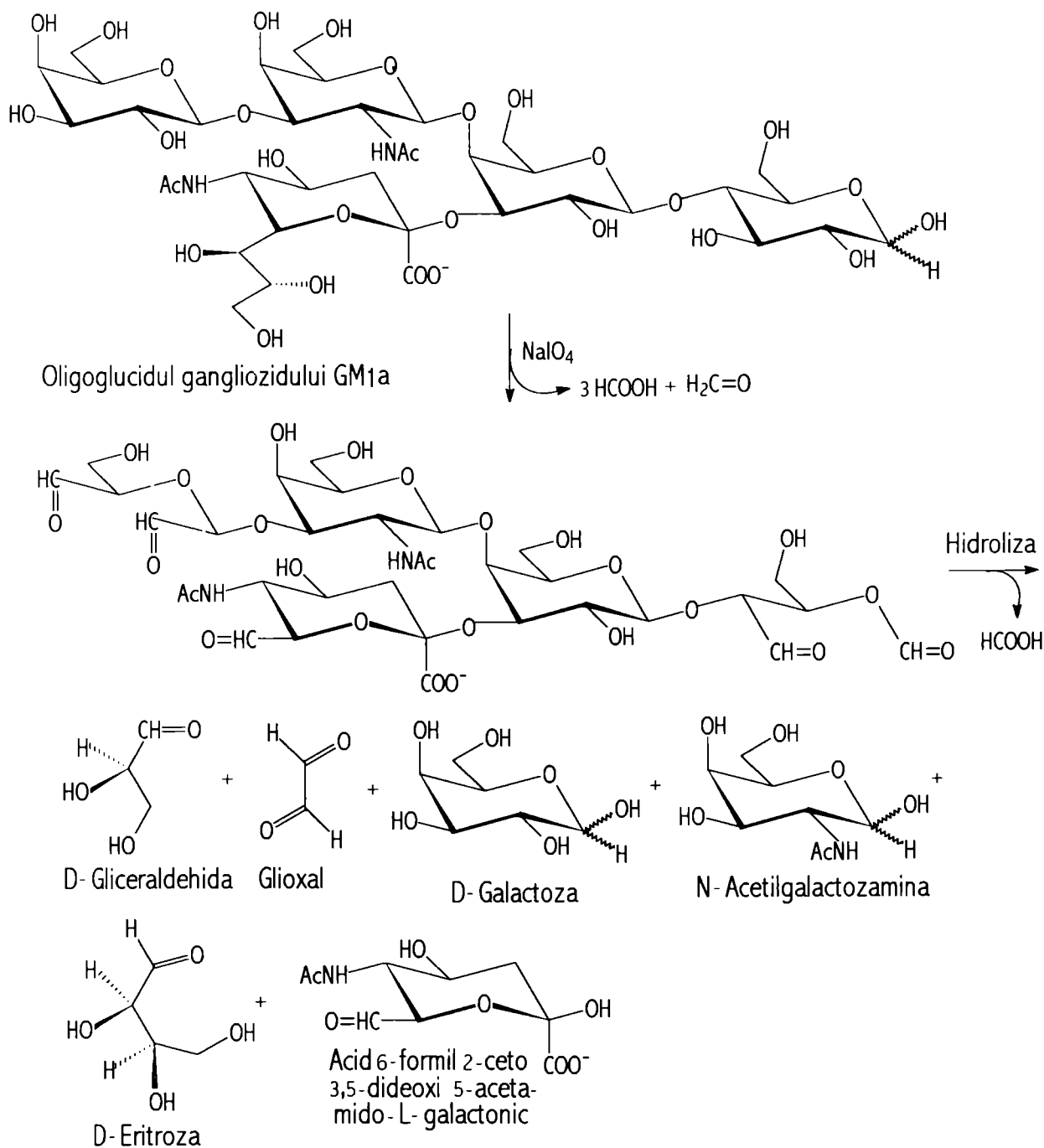
Oxidarea cu acid periodic a oligoglucidului ganglioizidului GM2 a dus la clarificarea structurii fragmentului oligoglucidic și implicit a ganglioizidului GM2:



## Oligoglucidul ganglioizidului GM1a

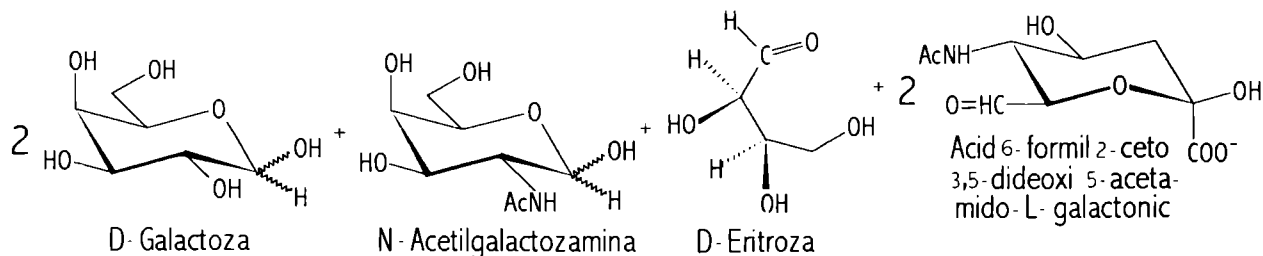
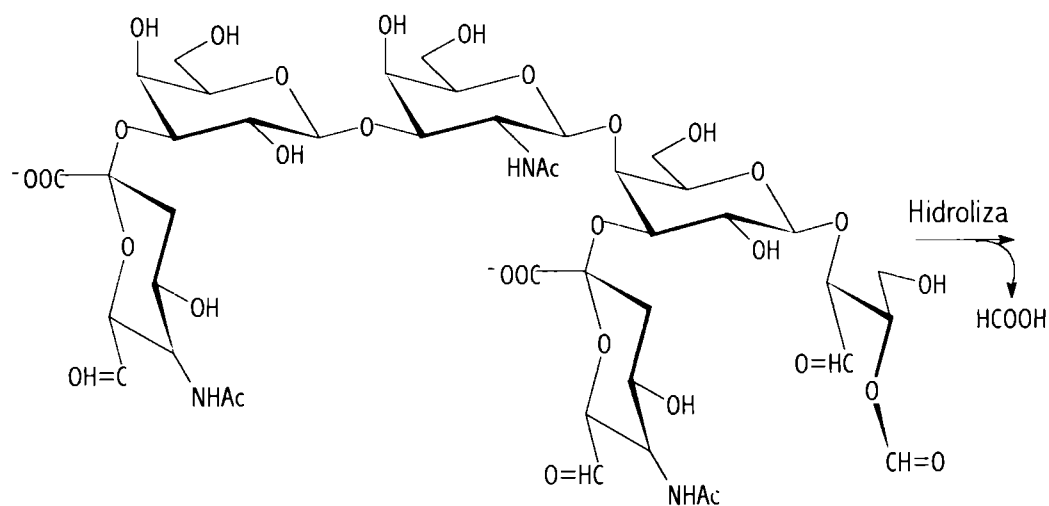
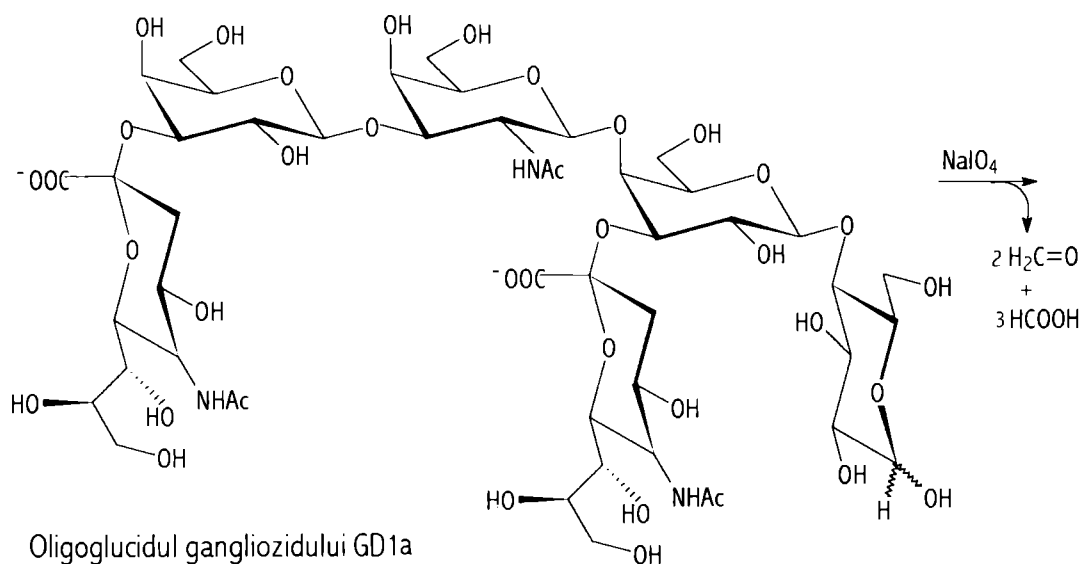
Oligoglucidul ganglioizidului GM1a este izomer cu oligoglucidul ganglioizidului GM1b (v. acolo); structura oligoglucidului GM1a este următoarea: Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc.

Oxidarea cu acid periodic a oligoglucidului ganglioizidului GM1a decurge în felul următor:



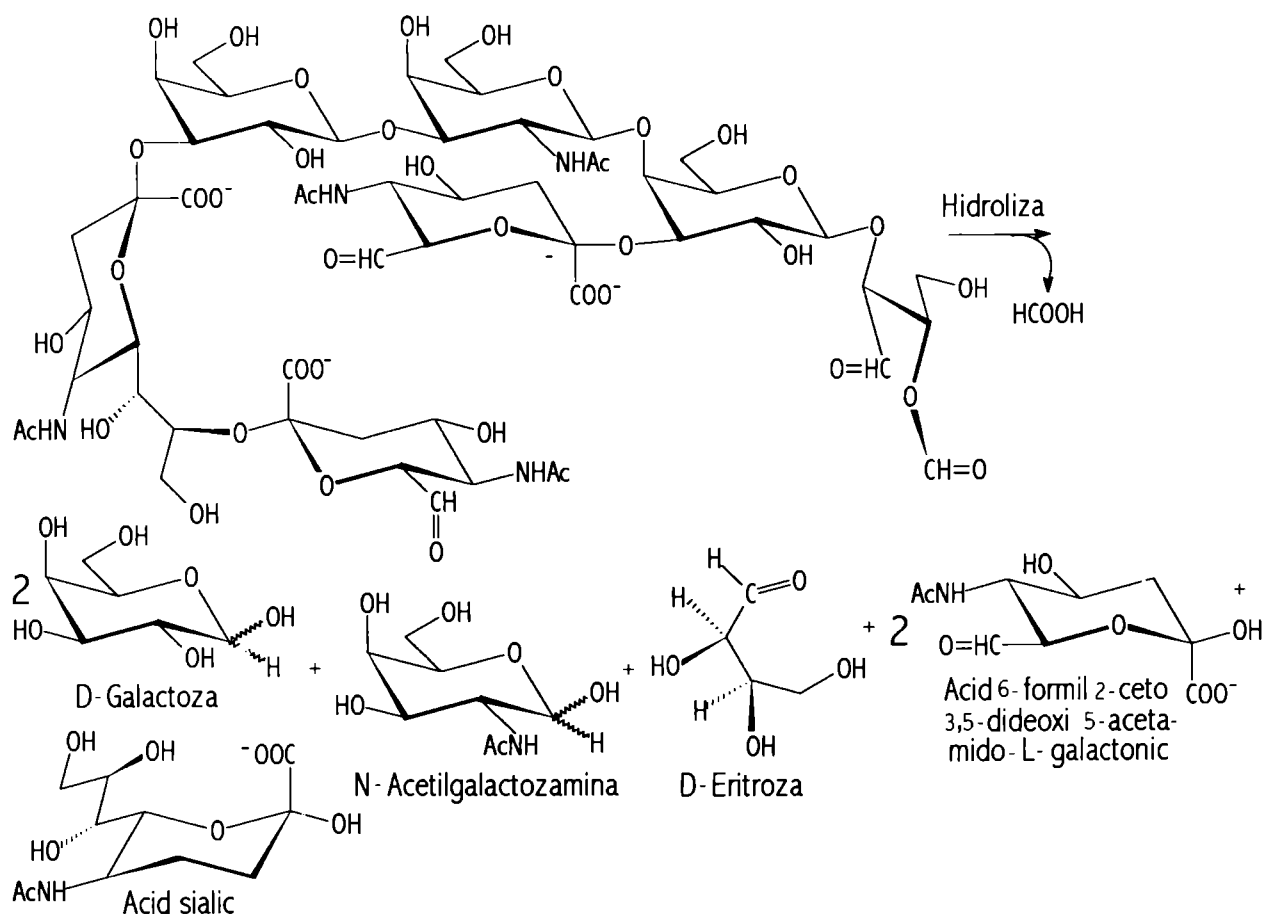
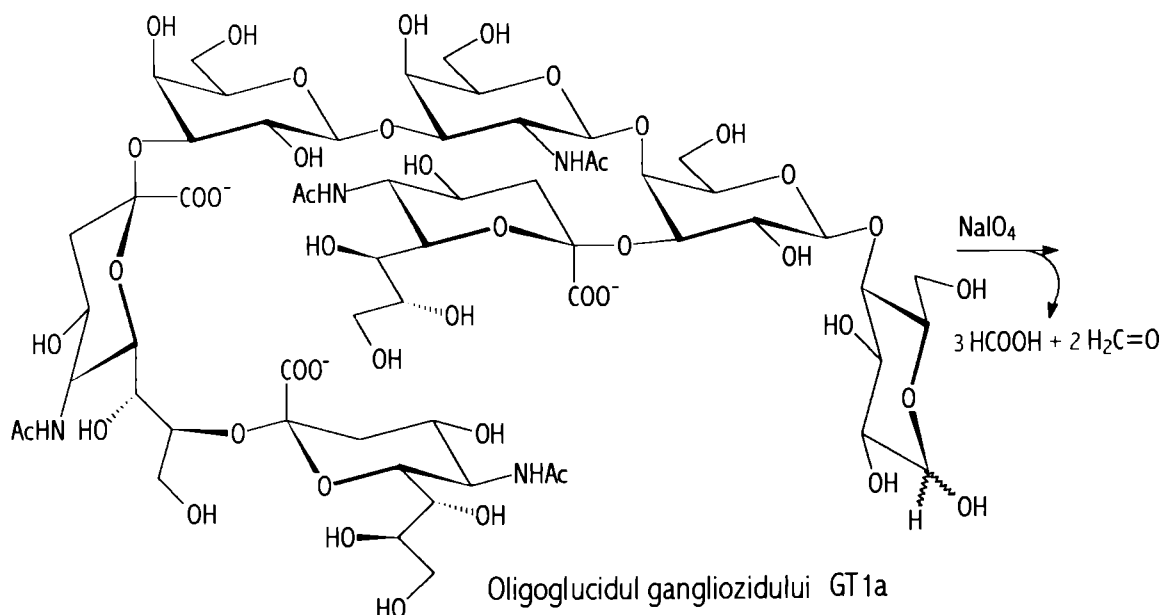
## Oligoglucidul ganglioizidului GD1a

Oligoglucidul ganglioizidului GD1a este izomer cu oligoglucidele corespunzătoare ganglioizidelor GD1c și GD1b (v. acolo). Structura oligoglucidului GD1a este următoarea: Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc. După cum se observă, cele două resturi de acid sialic sunt legate pe molecule diferite de galactoză, ceea ce face ca ambele să fie accesibile la oxidarea cu acid periodic; trebuie precizat că acest model de oxidare a constituit prima cale de recunoaștere a unui ganglioizid ce conține resturi de acid sialic nelegate între ele:



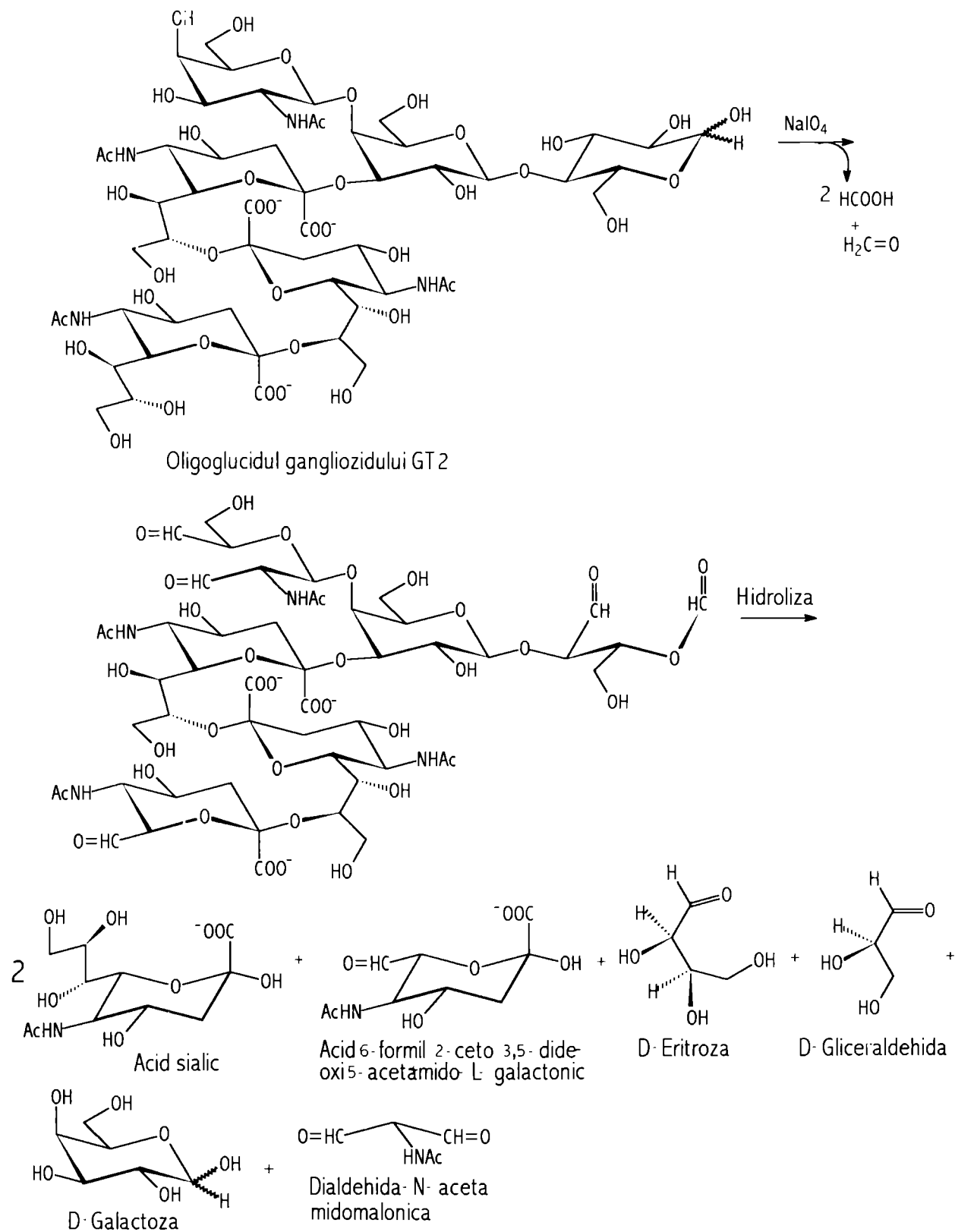
## Oligoglucidul gangliozidului GT1a

Oligoglucidul gangliozidului GT1a are următoarea structură: Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc. Oxidarea sa cu periodat decurge după reacțiile următoare:



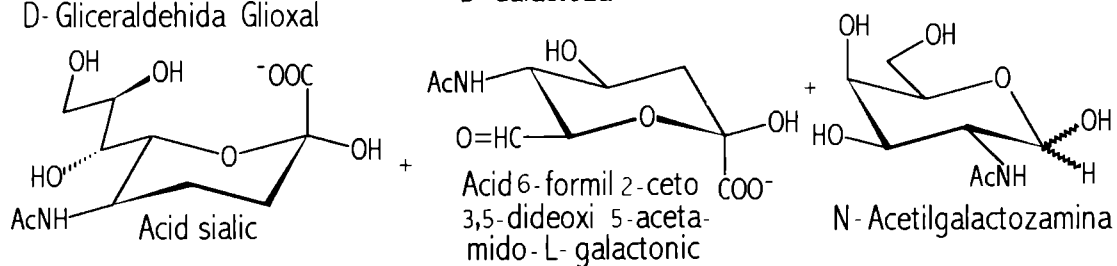
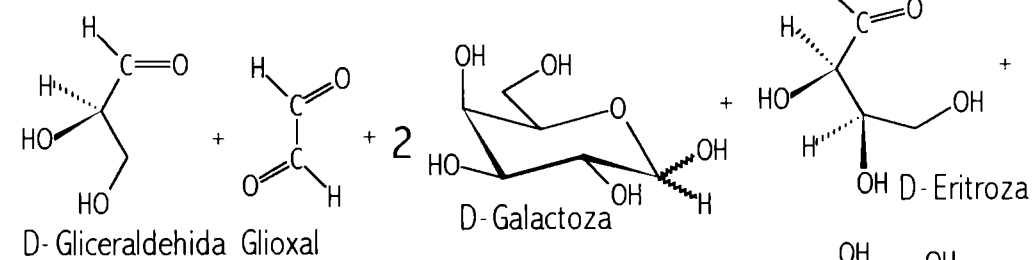
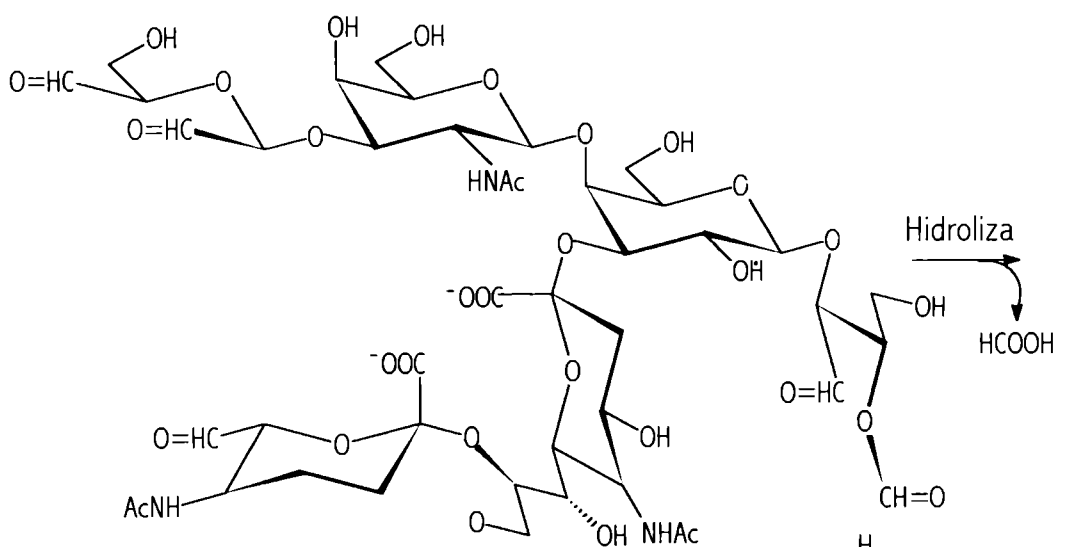
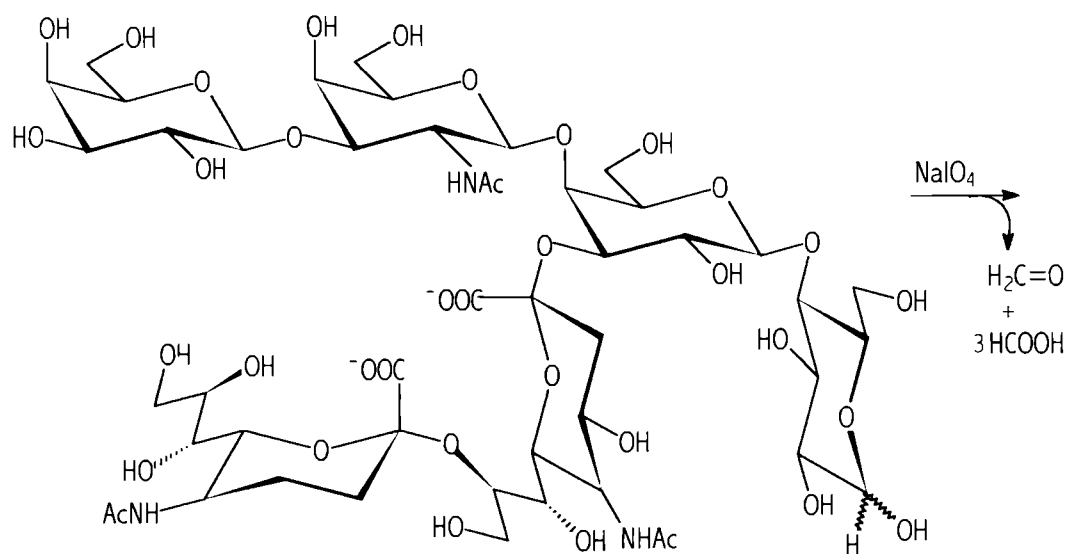
**Oligoglucidul ganglioizidului GD2**

Oxidarea cu acid periodic a oligoglucidului ganglioizidului GD2 decurge în felul următor:



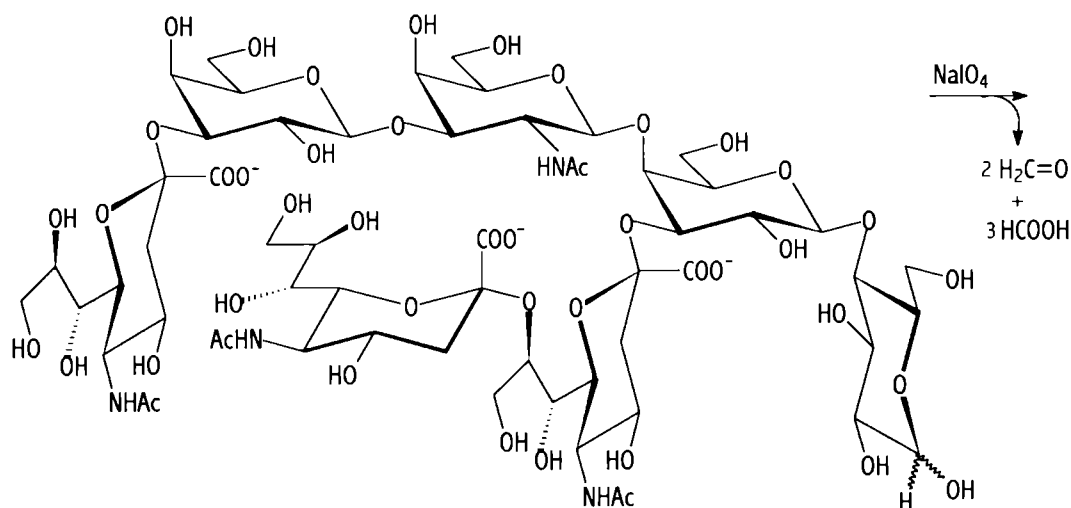
## Oligoglucidul ganglioizidului GD1b

Reacția Malaprade pentru oligoglucidul ganglioizidului GD1b decurge astfel:

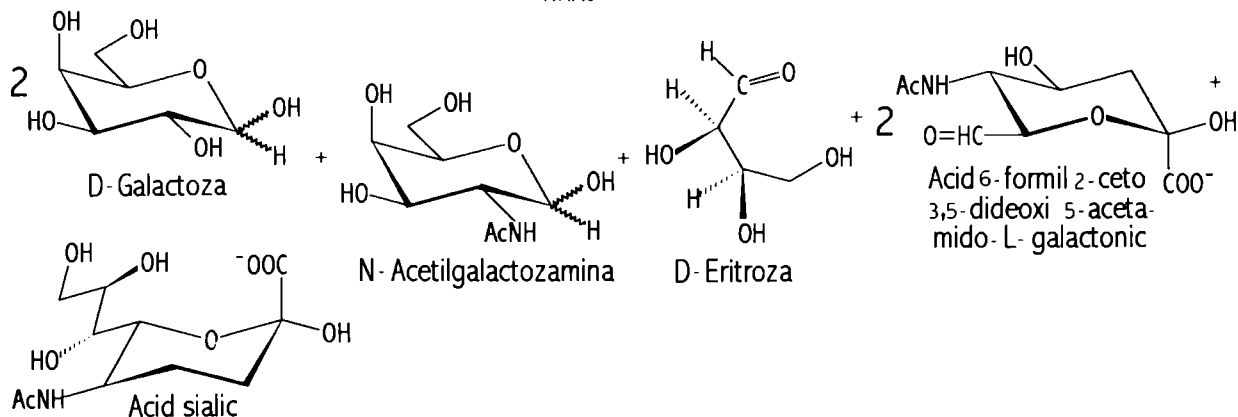
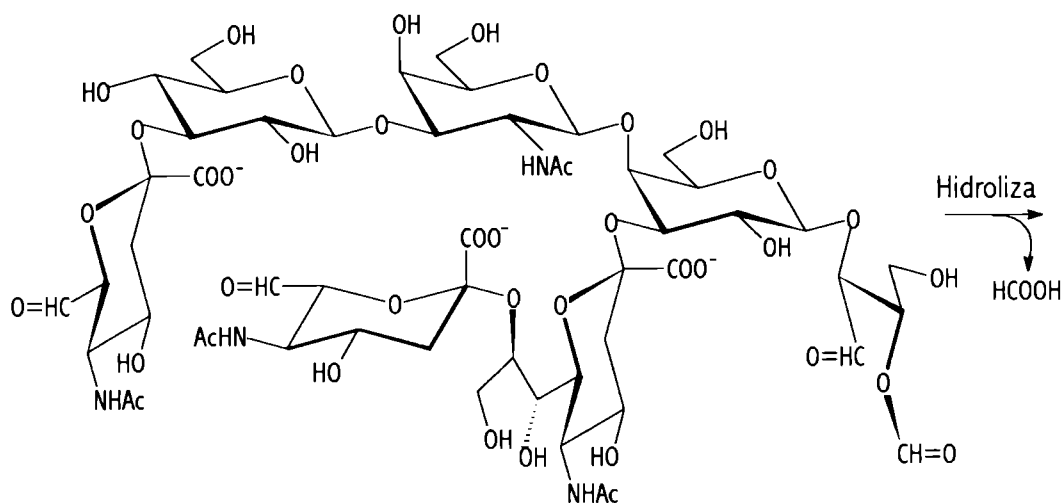


## Oligoglucidul ganglioizidului GT1b

Oligoglucidul ganglioizidului GT1b are următoarea structură: Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc. Acest oligoglucid este izomer cu oligoglucidele ganglioizidelor GT1a și GT1c. Oxidarea cu acid periodic și hidroliza oligoglucidului ganglioizidului GT1b decurg în felul următor:

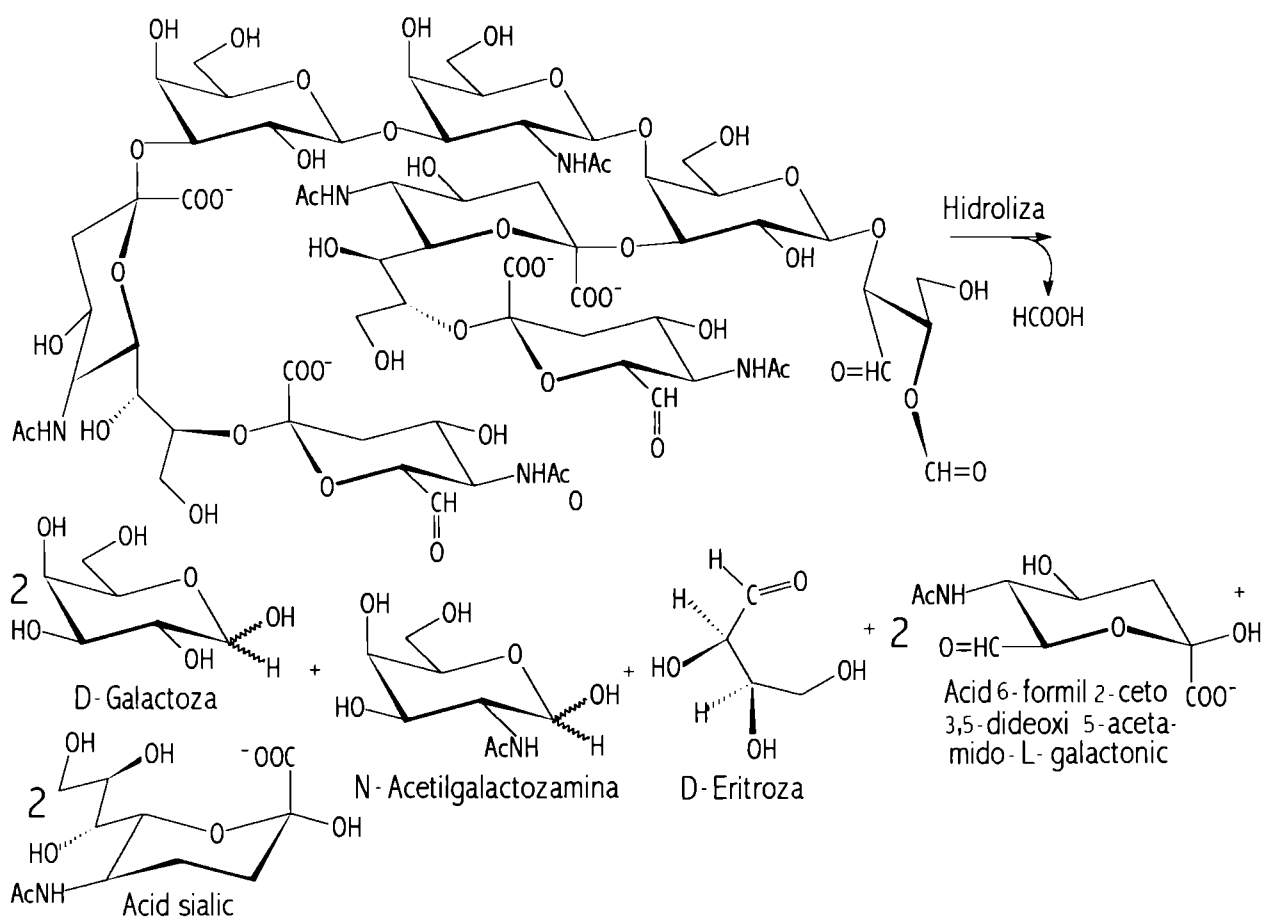
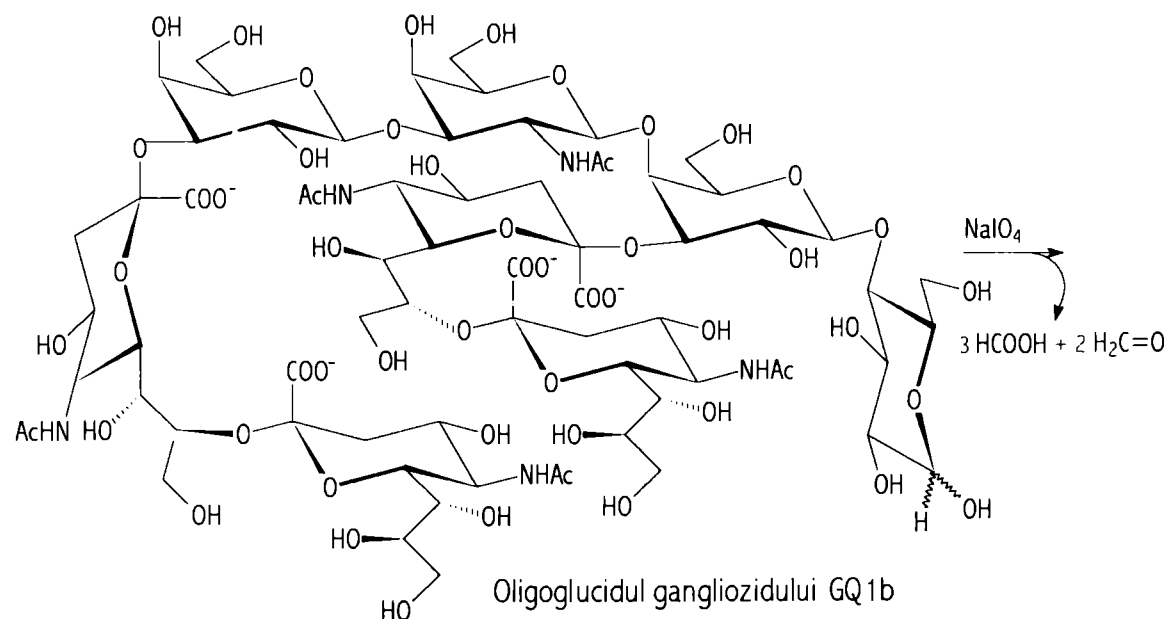


Oligoglucidul ganglioizidului GT1b



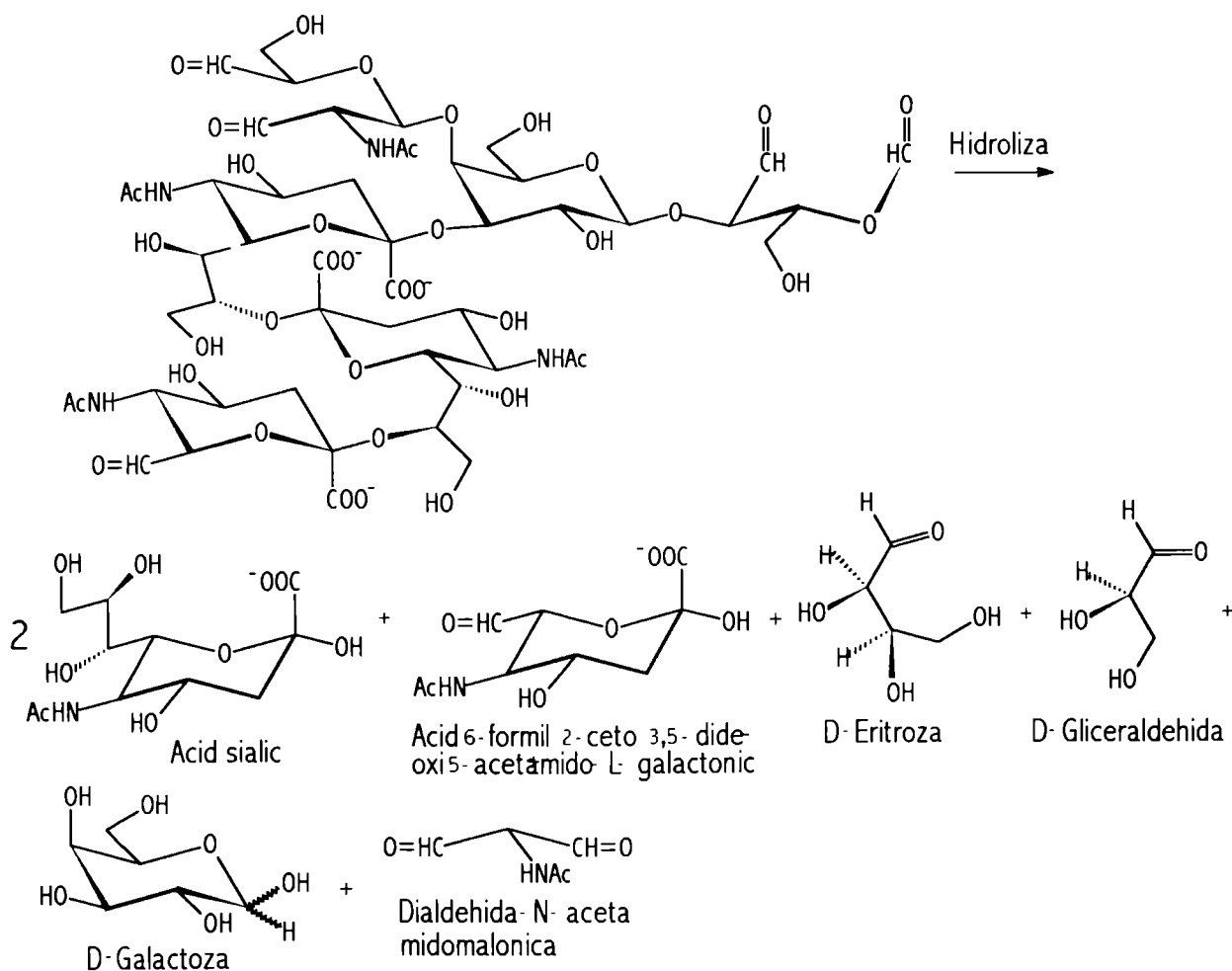
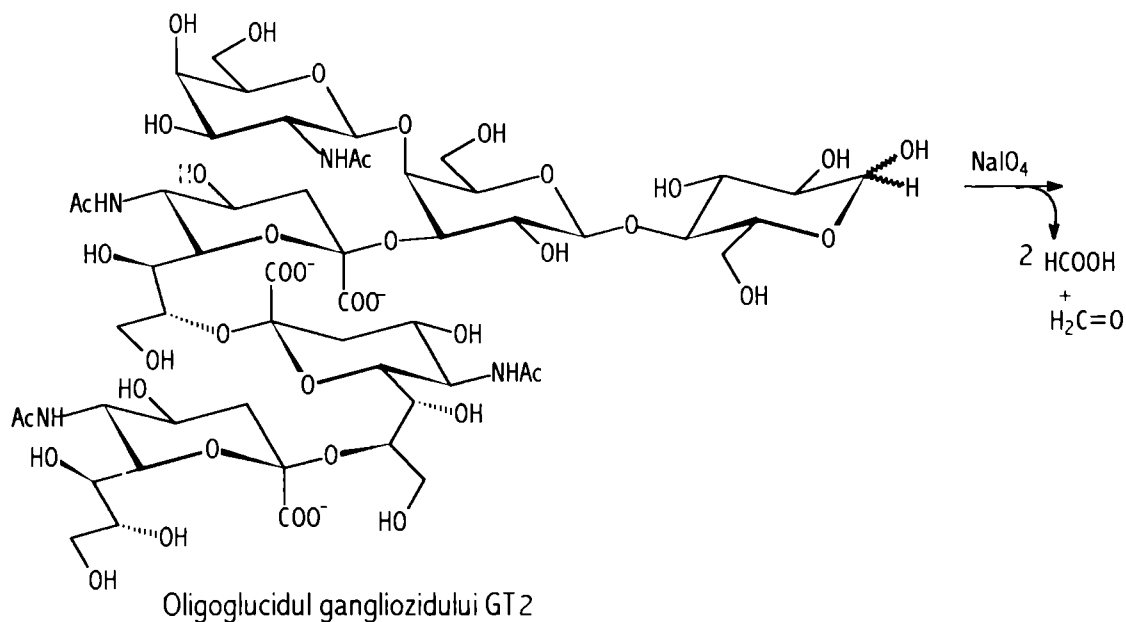
## Oligoglucidul ganglioizidului GQ1b

Oxidarea cu acid periodic și hidroliza oligoglucidului ganglioizidului GQ1b decurg astfel:



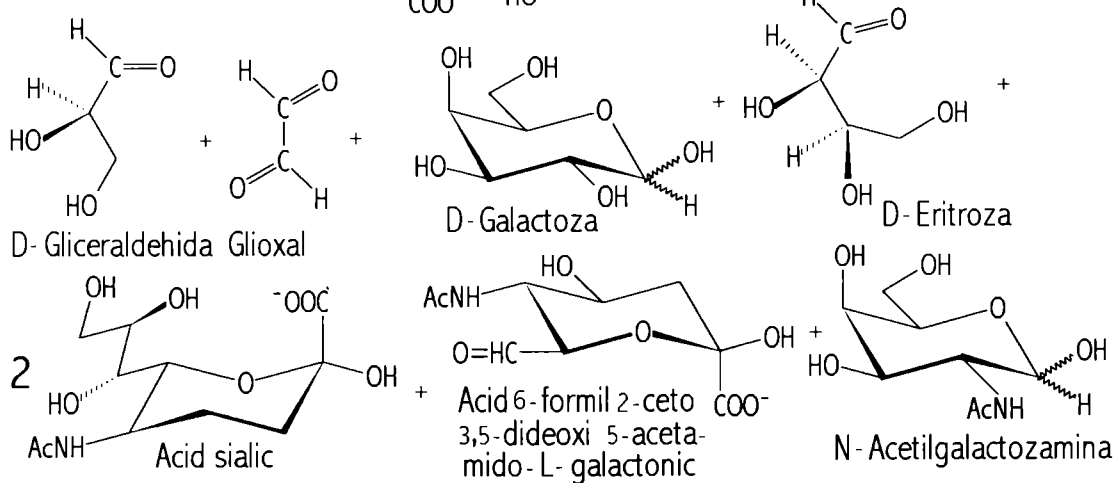
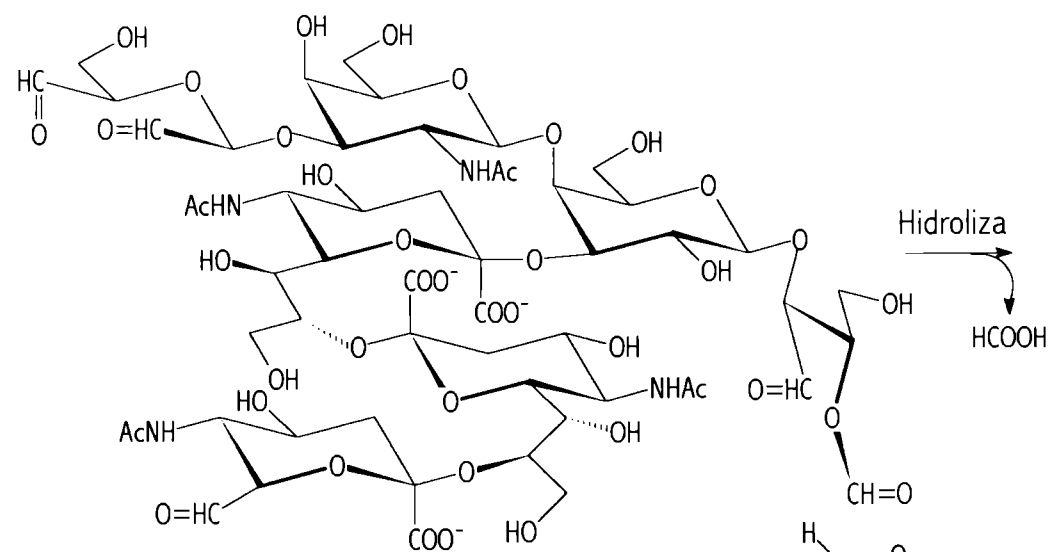
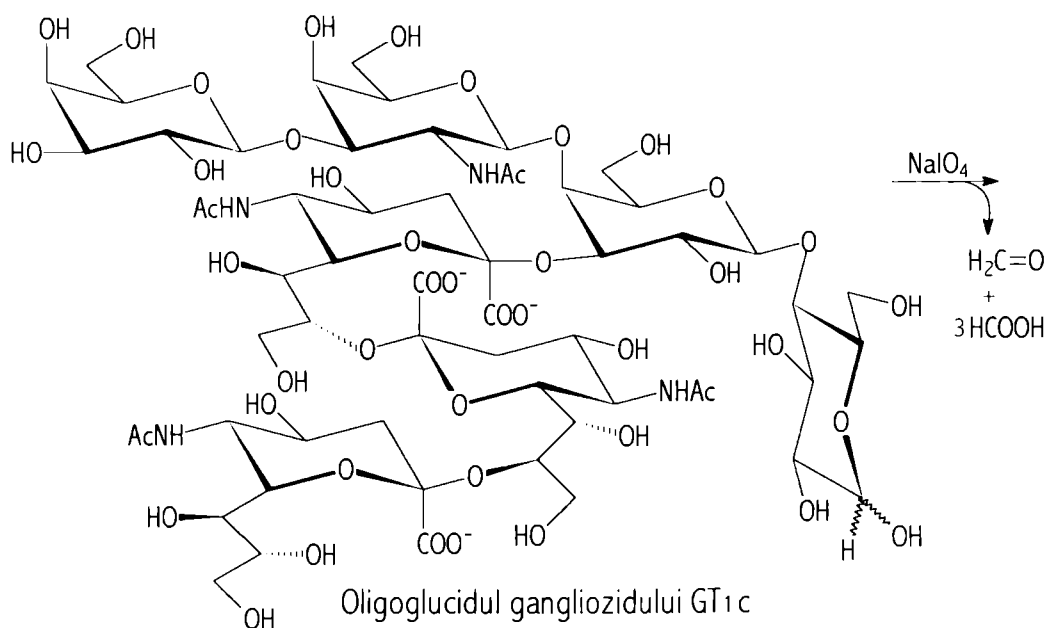
## Oligolucidul gangliozidului GT2

Oxidarea cu periodat și hidroliza oligolucidului gangliozidului GT2 decurge în felul următor:



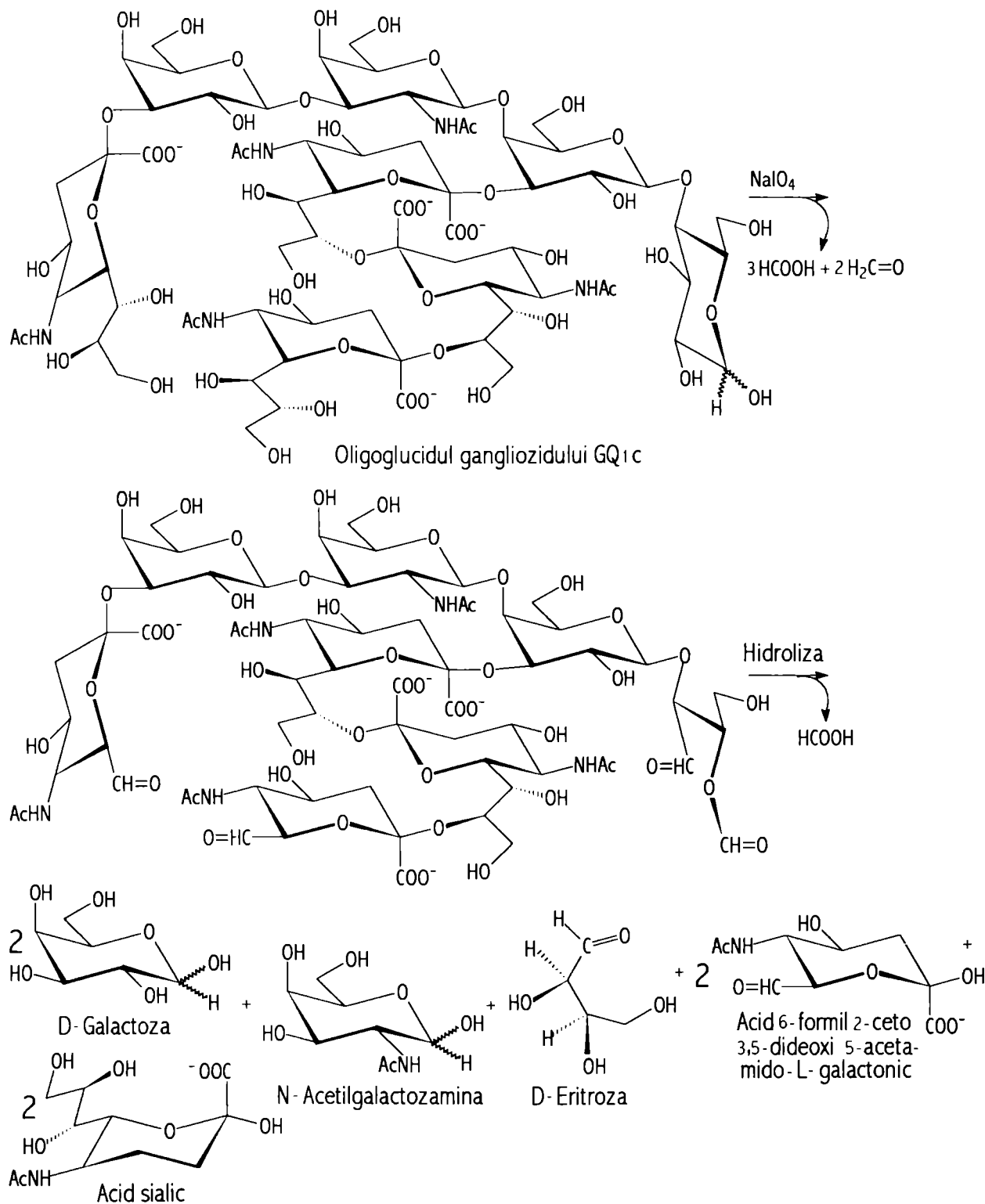
## Oligoglucidul ganglioizidului GT1c

Oligoglucidul ganglioizidului GT1c se oxidează cu acid periodic astfel:



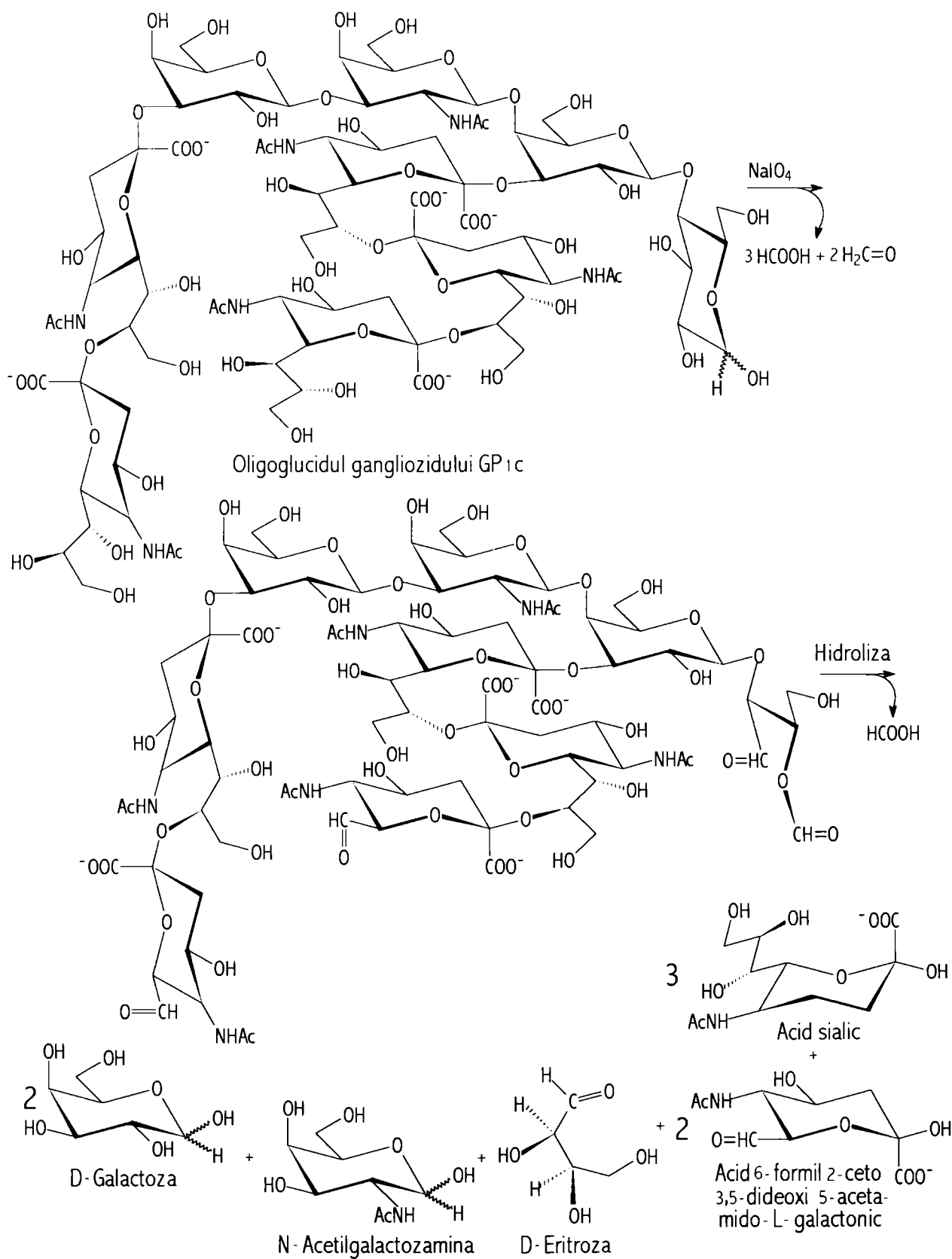
## Oligoglucidul ganglioizidului GQ1c

Structura oligoglucidului ganglioizidului GQ1c este următoarea: Neu5Ac $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4(Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-8Neu5Ac $\alpha$ 2-3)Gal $\beta$ 1-4Glc; după cum se observă, oligoglucidul ganglioizidului GQ1c este izomer cu oligoglucidul ganglioizidului GQ1b. Oxidarea cu acid periodic și hidroliza decurg în felul următor:



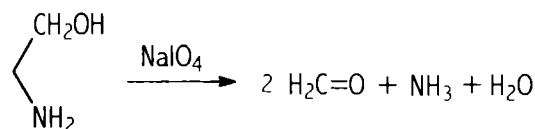
## Oligoglucidul ganglioizidului GP1c

Oligoglucidul ganglioizidului GP1c dă, prin reacția Malaprade și hidroliză, următorii produși:



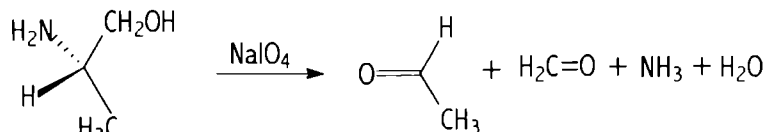
**Cap. 3. Reacția Malaprade pentru cei 19 aminoalcooli derivați din aminoacizii codificați direct în ADN decurge astfel:**

**3. Aminoalcoolul glicinei (2-aminoetanol):**



2 - Aminoetanol

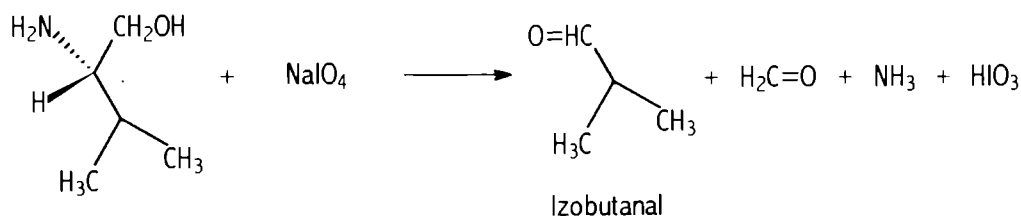
**Aminoalcoolul alaninei (2-aminopropanol):**



2 - Aminopropanol

Acetaldehida

**Aminoalcoolul valinei (2-amino 3-metilbutanol):**

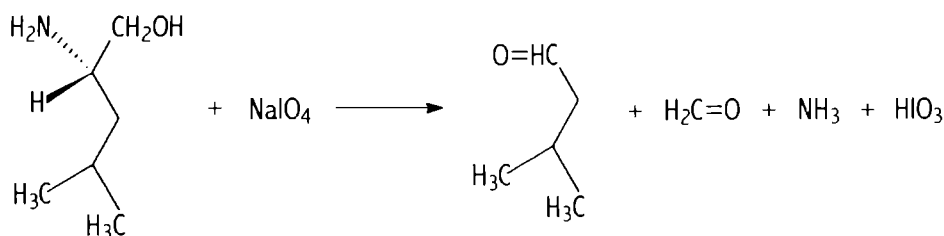


L - Val

2 - aminoalcool

Izobutanal

**Aminoalcoolul leucinei (2-amino 4-metilpentanol):**



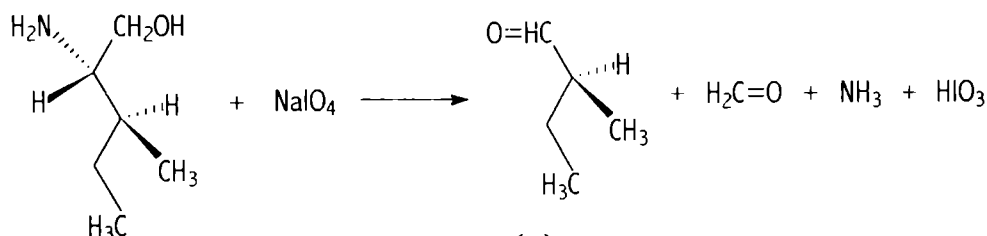
L - Leu

2 - aminoalcool

Aldehida

izovalerianica

**Aminoalcoolul izoleucinei (2-amino 3-metilpentanol):**

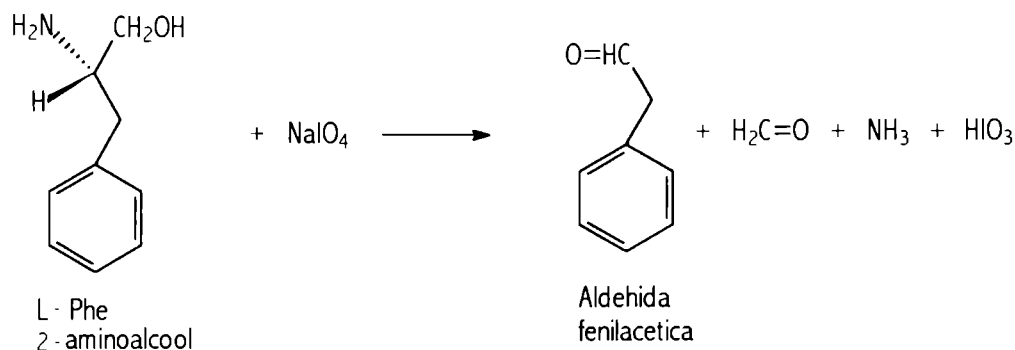


L - Ile

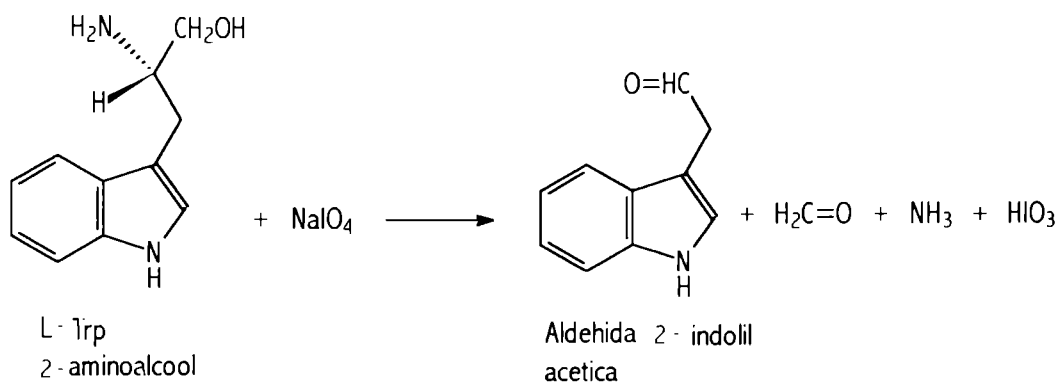
2 - aminoalcool

(S) - Aldehida 2 -  
metilbutirica

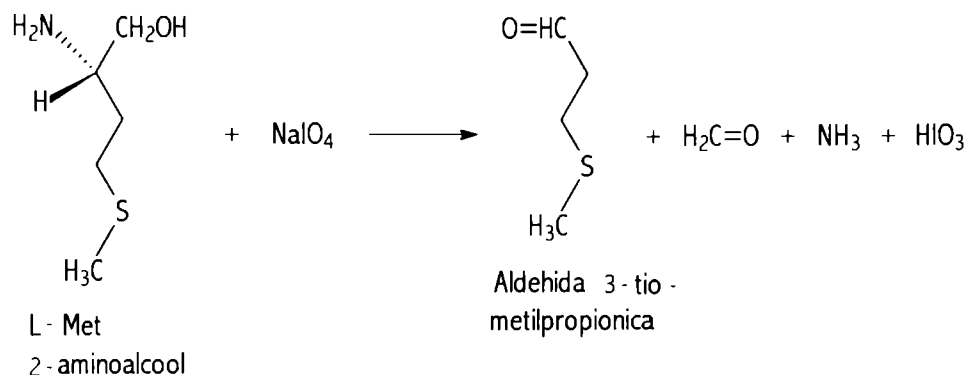
### Aminoalcoolul fenilalaninei (2-amino 3-fenilpropanol):



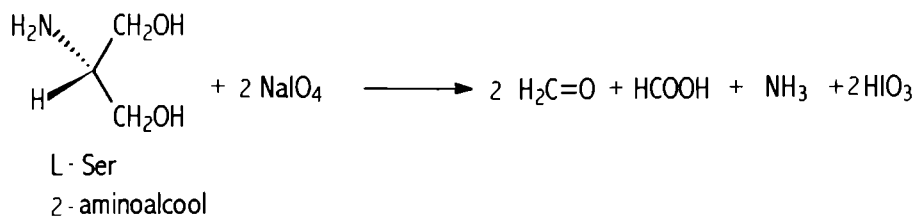
### Aminoalcoolul triptofanului (2-amino 3-indolilpropanol):



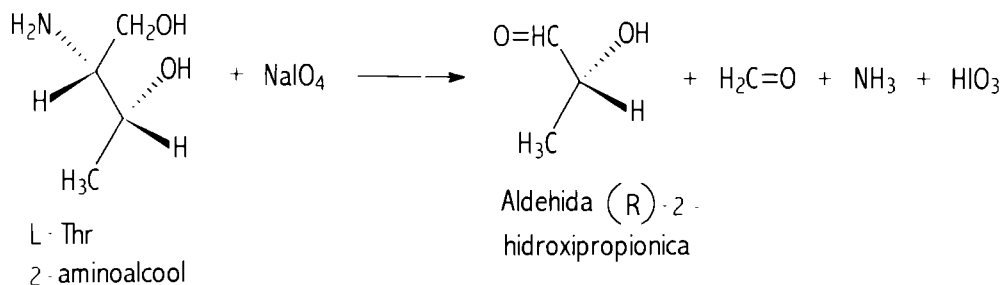
### Aminoalcoolul metioninei (2-amino 4-tiometilbutanol):



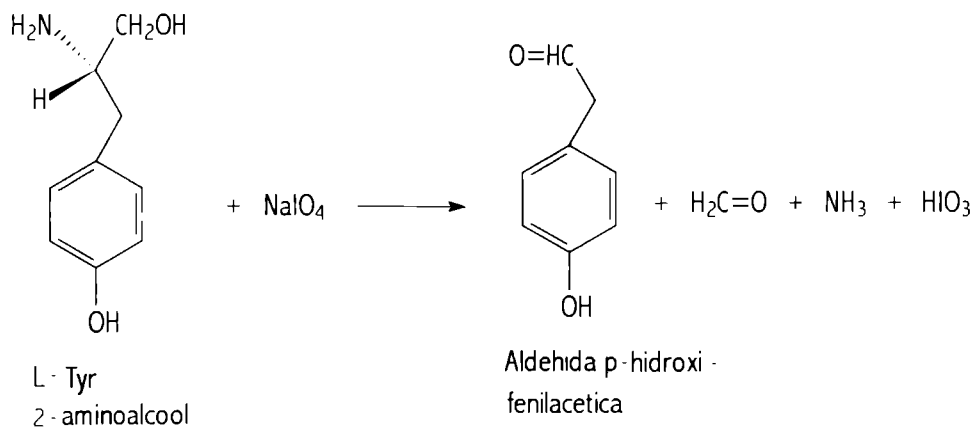
### Aminoalcoolul serinei (2-amino 3-hidroxiopropanol):



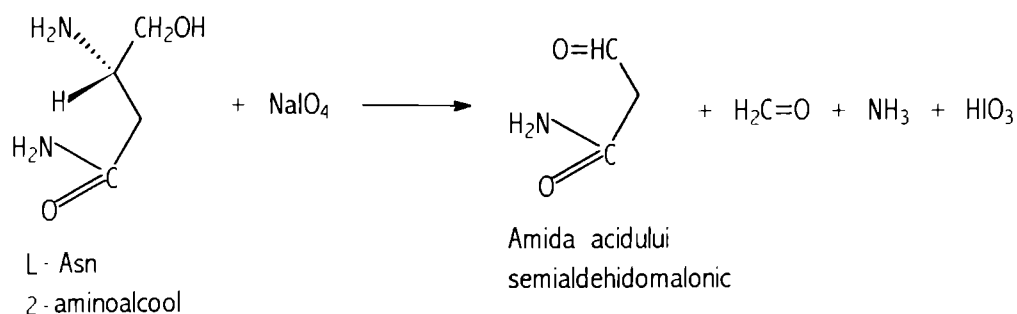
### Aminoalcoolul treoninei (2-amino 3-hidroxibutanol):



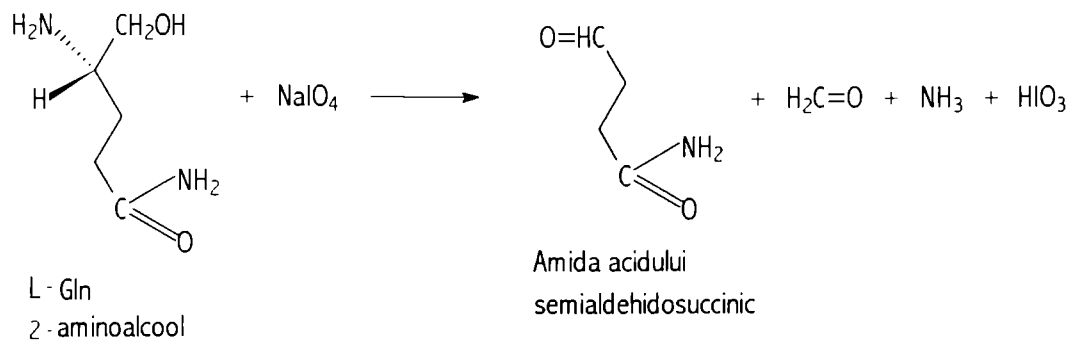
### Aminoalcoolul tirozinei (2-amino 3-(4-hidroxifenil)propanol):



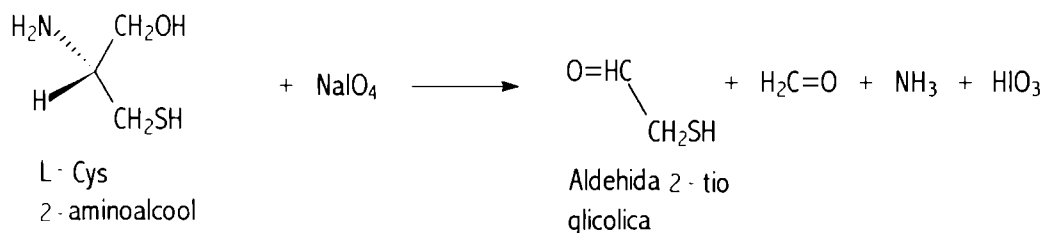
### Aminoalcoolul asparaginei (2-amino 3-formamidopropanol):



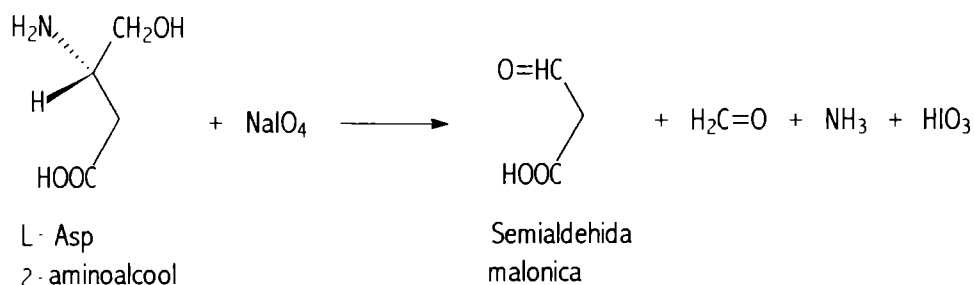
### Aminoalcoolul glutaminei (2-amino 4-formamidobutanol):



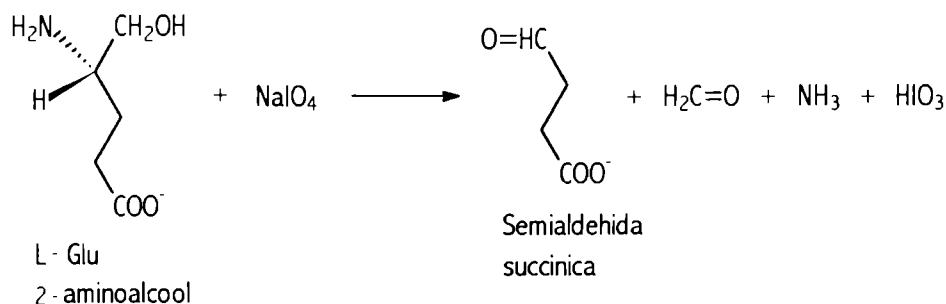
### Aminoalcoolul cisteinei (2-amino 3-tiolpropanol):



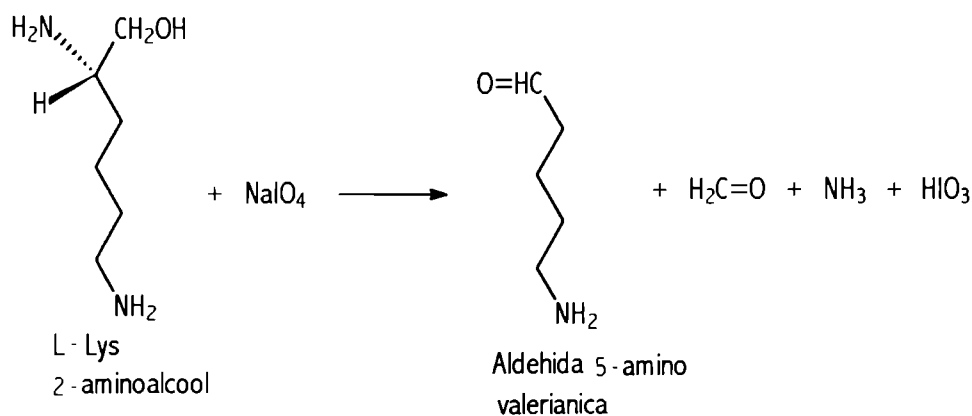
### Aminoalcoolul acidului aspartic (2-amino 3-carboxilpropanol):



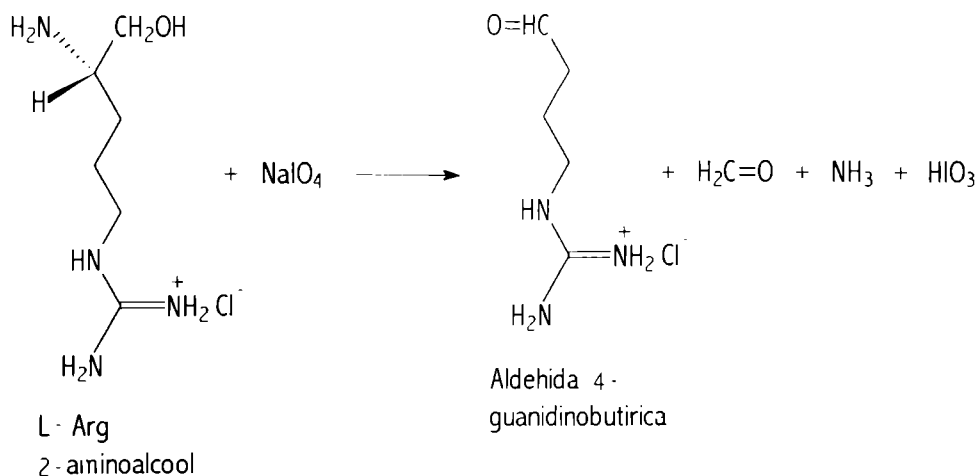
### Aminoalcoolul acidului glutamic (2-amino 4-carboxilbutanol):



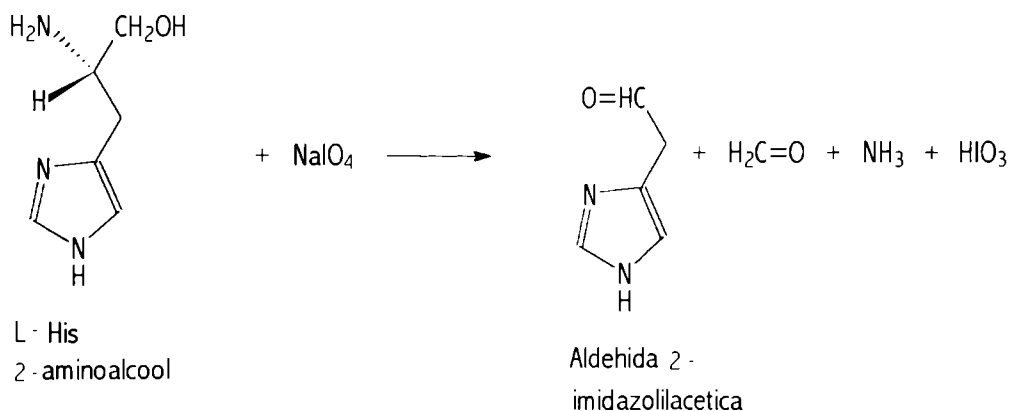
### Aminoalcoolul lizinei (2,6-diaminohexanol):



### Aminoalcoolul argininei (2-amino 5-guanidilpentanol):



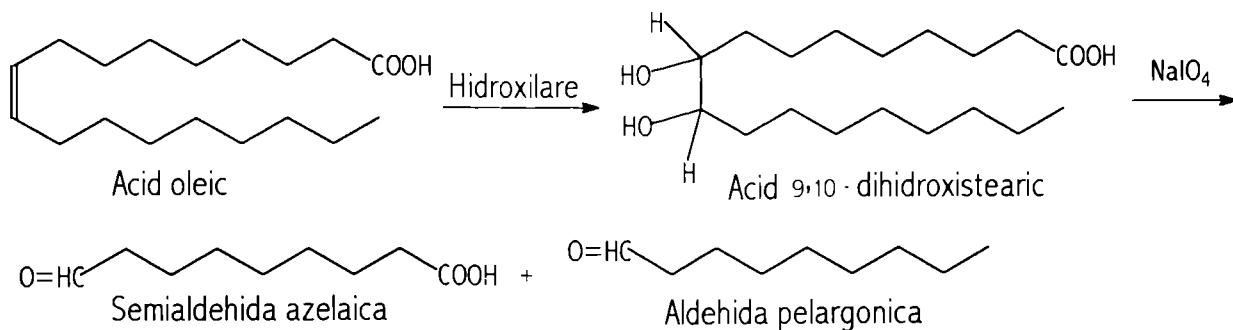
### Aminoalcoolul histidinei (2-amino 3-imidazolilpropanol):



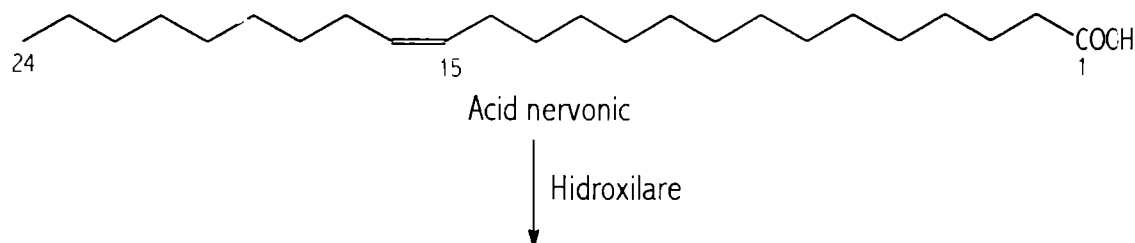
## Cap. 4.Lipide

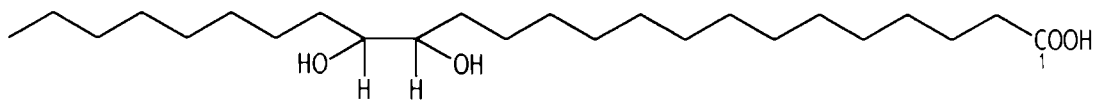
### 4.1.Oxidarea Malaprade a acizilor grași mono- și polinesaturați:

#### (a) Acid oleic:

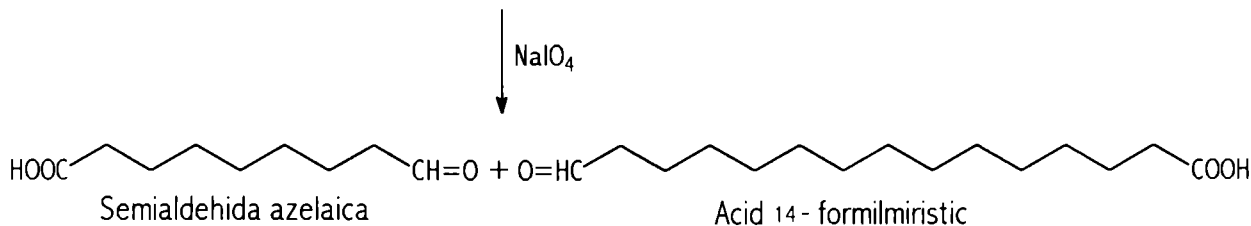


#### Acid nervonic:

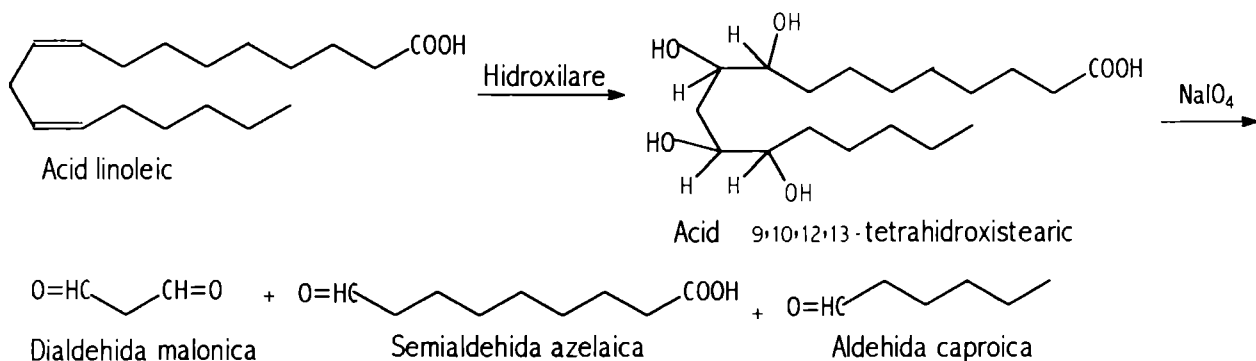




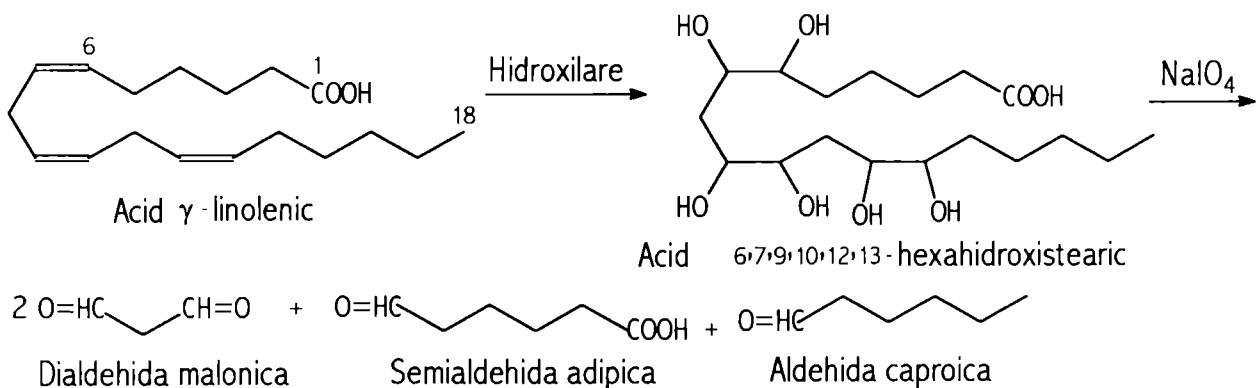
Acid 15,16 - dihidroxitetracosanoic



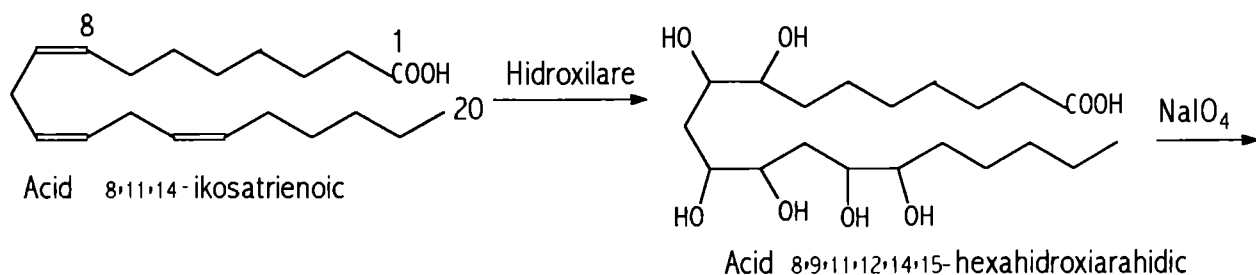
## (b) Acid linoleic:

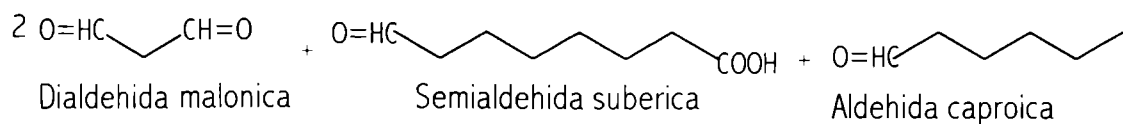


## Acid $\gamma$ -linolenic:

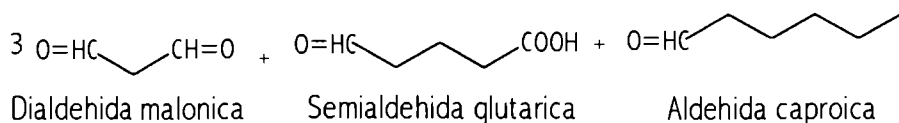
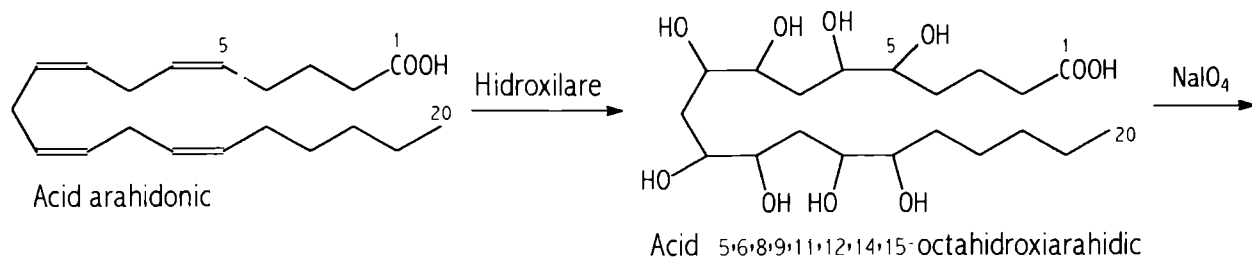


## Acid total cis 8,11,14-ikosatrienoic:

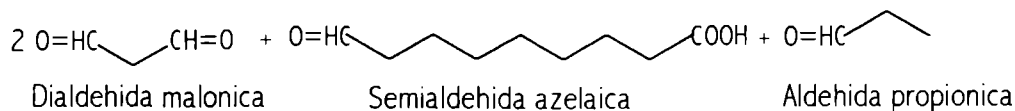
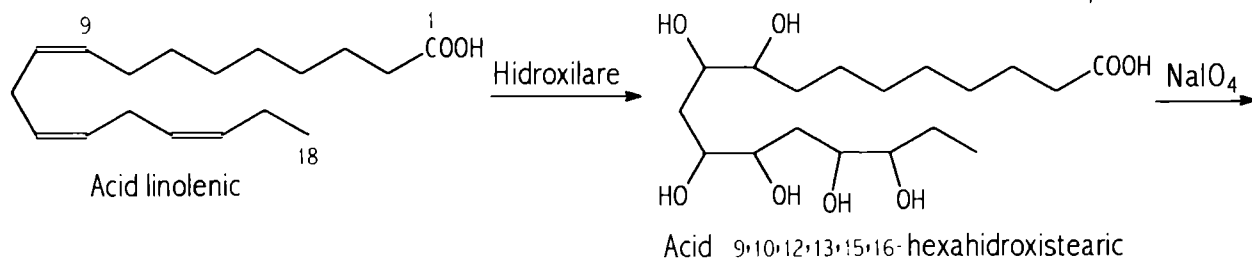




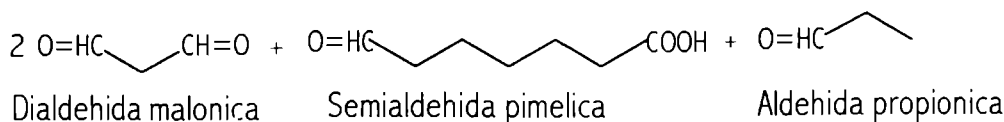
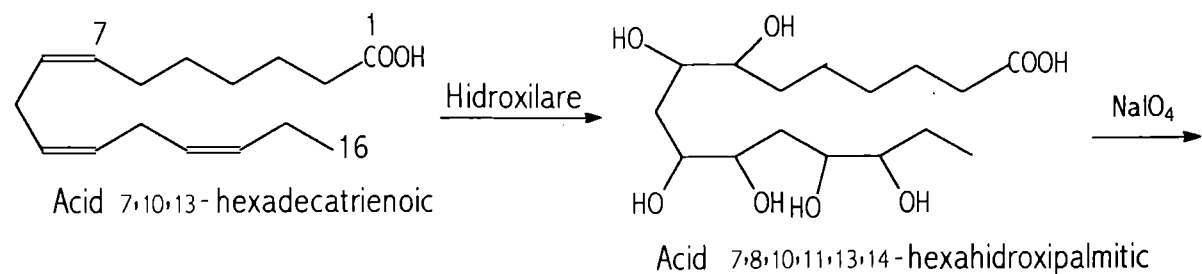
### Acid arahidonic:



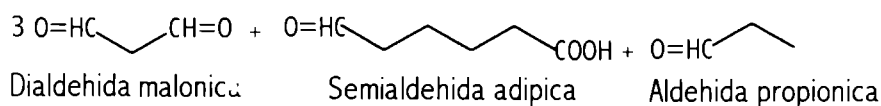
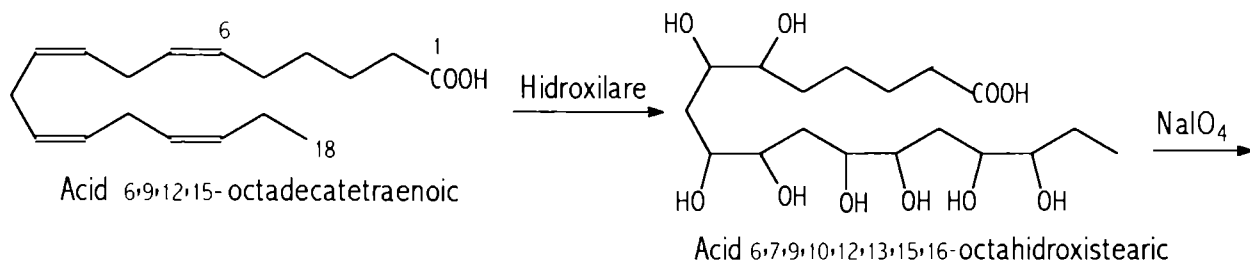
### (c) Acid linolenic:



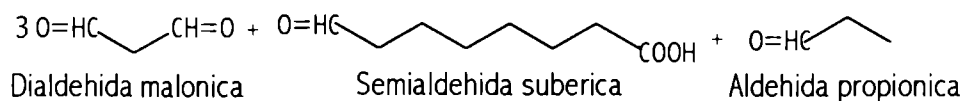
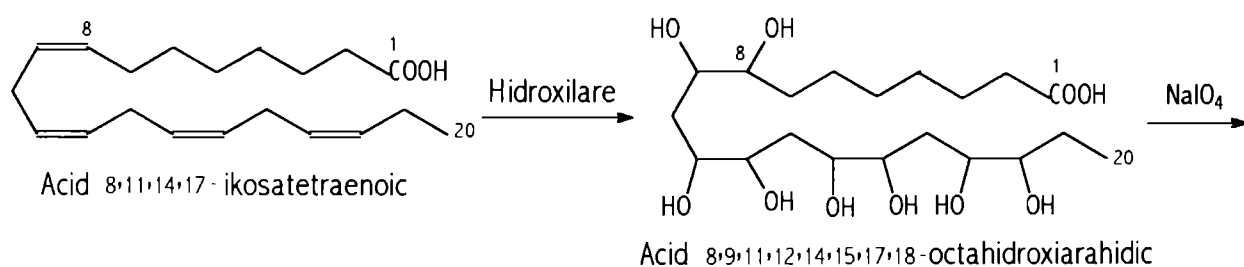
### Acid total cis 7,10,13-hexadecatrienoic:



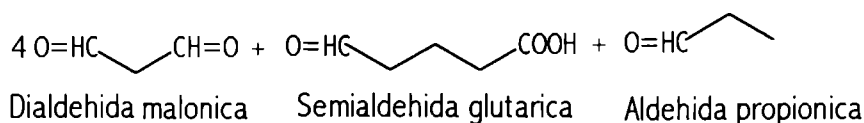
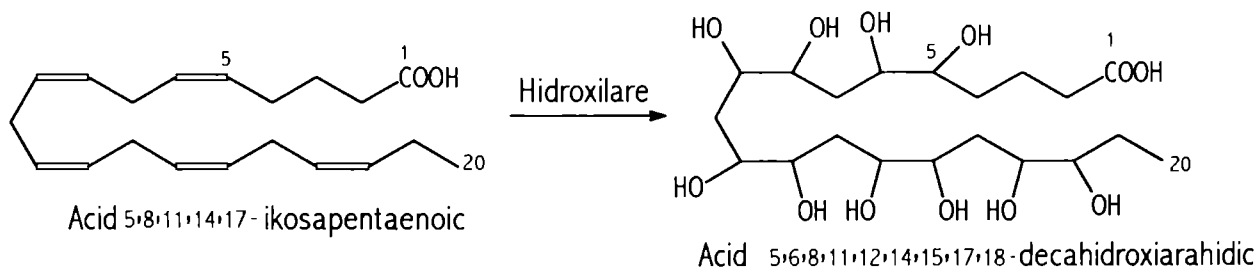
### Acid total cis 6,9,12,15-octadecatetraenoic:



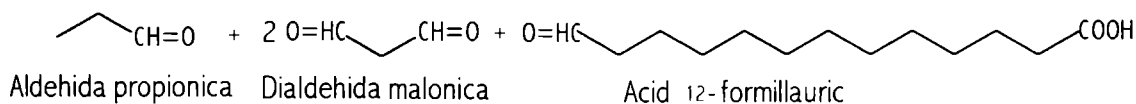
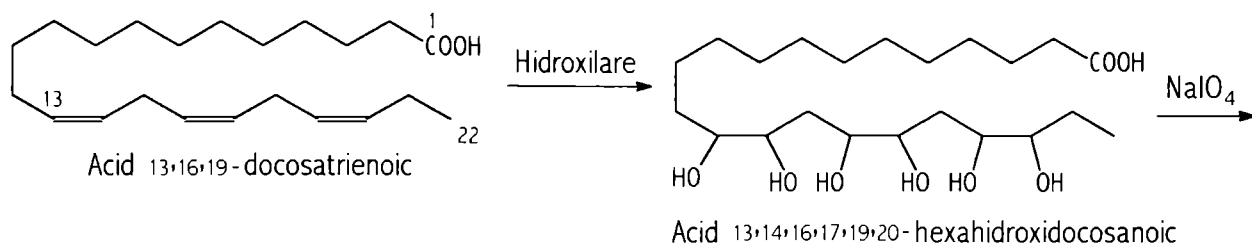
### Acid total cis 8,11,14,17-ikosatetraenoic:



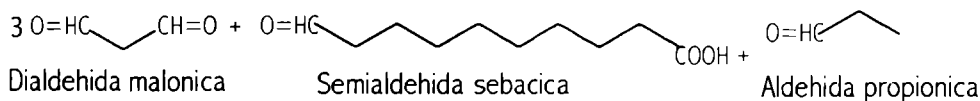
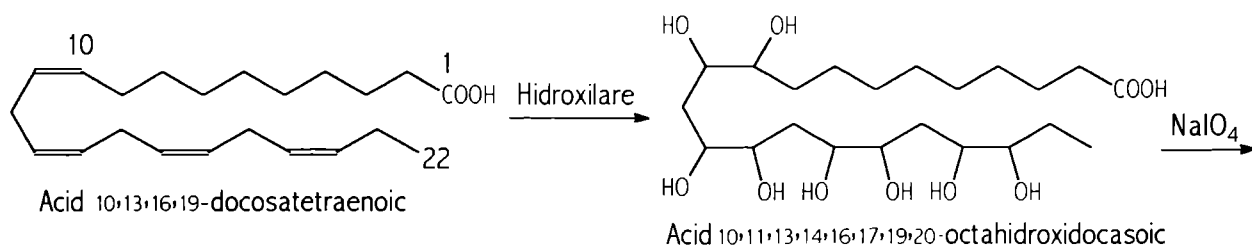
### Acid total cis 5,8,11,14,17-ikosapentaenoic:



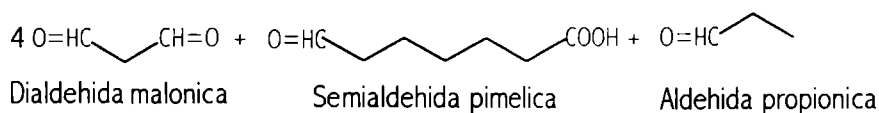
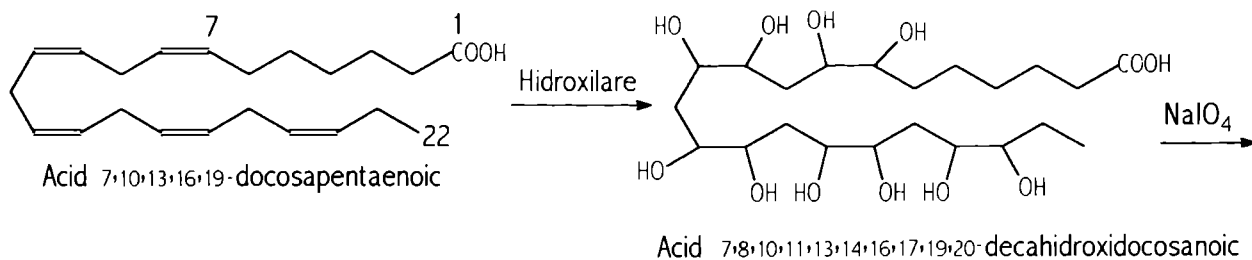
### Acid total cis 13,16,19-docosatrienoic:



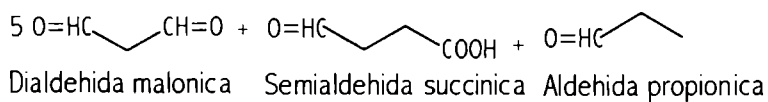
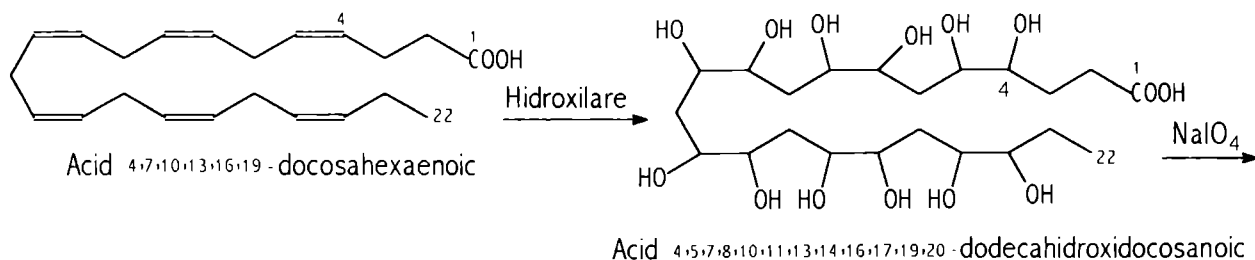
### Acid total cis 10,13,16,19-docosatetraenoic:



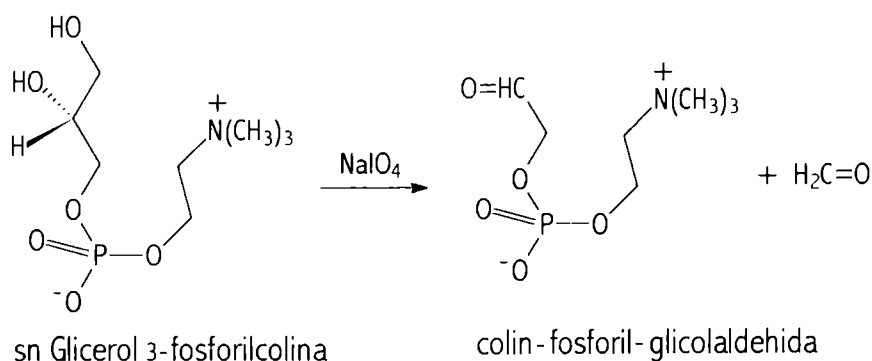
### Acid total cis 7,10,13,16,19-docosapentaenoic:



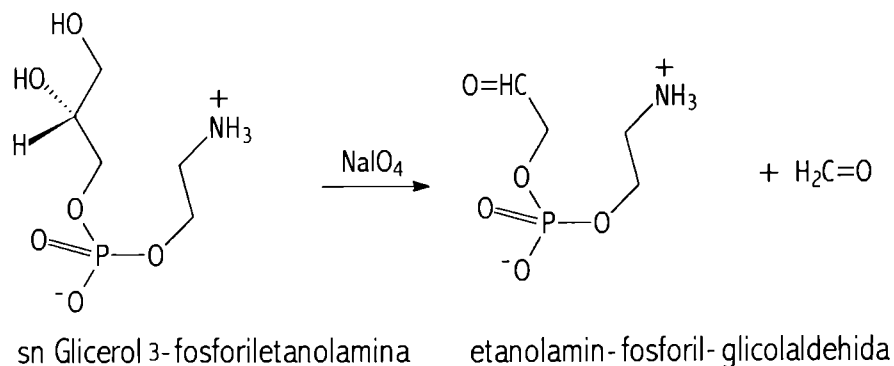
### Acid total cis 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic:



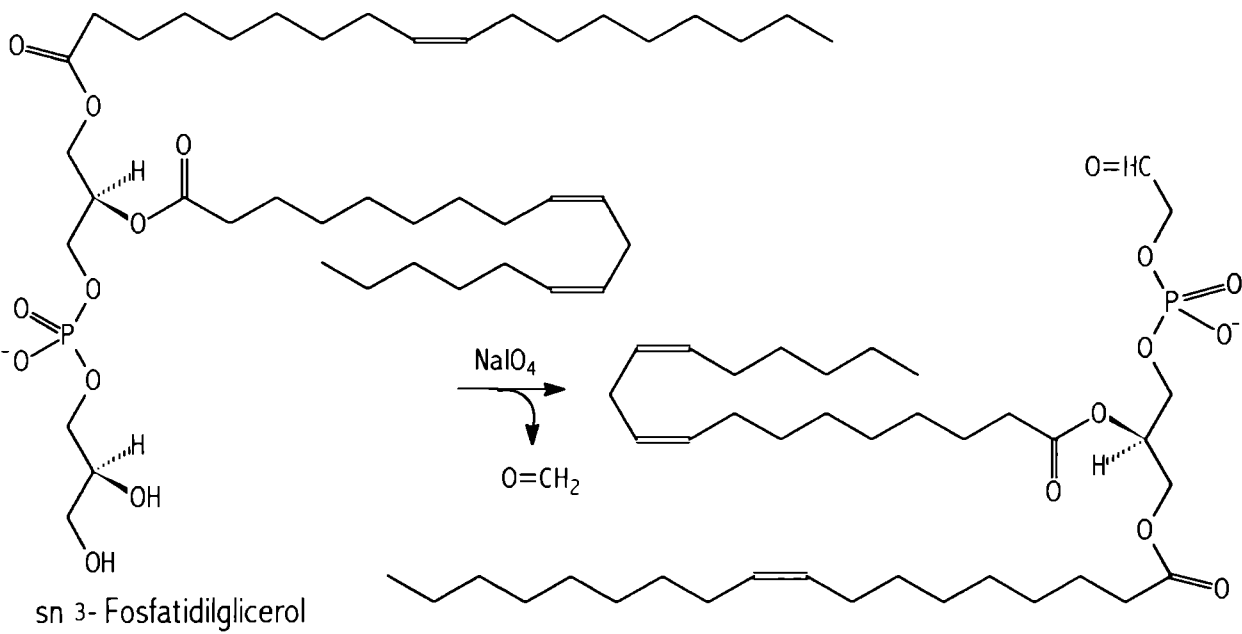
### 4.2.Oxidarea sn-glicerol 3-fosforilcolinei:



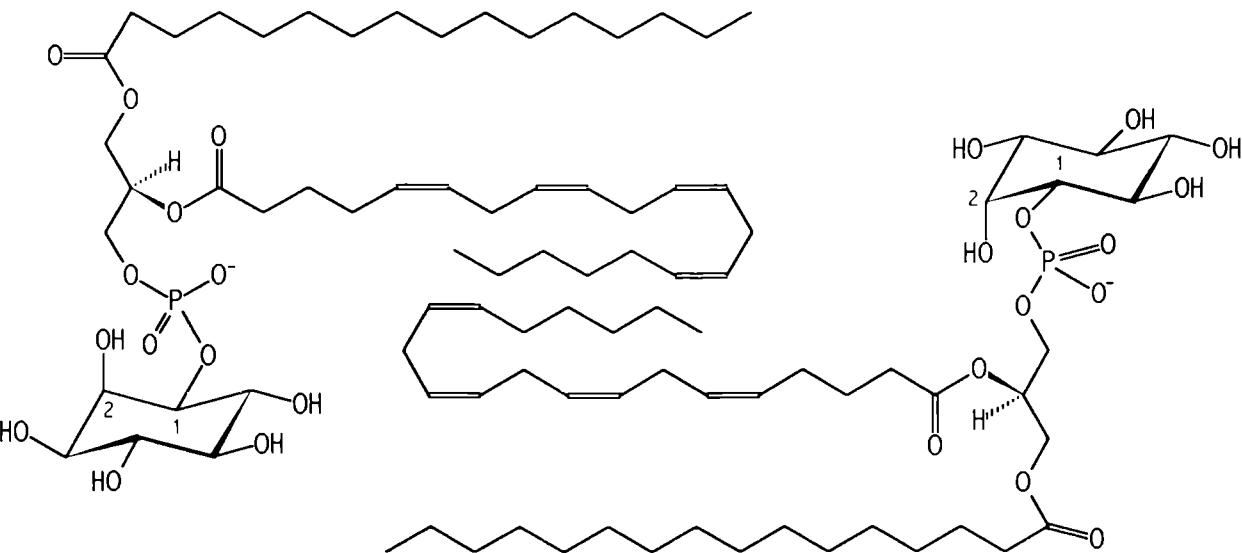
### 4.3.Oxidarea sn-glicerol 3-fosforiletanolaminei:

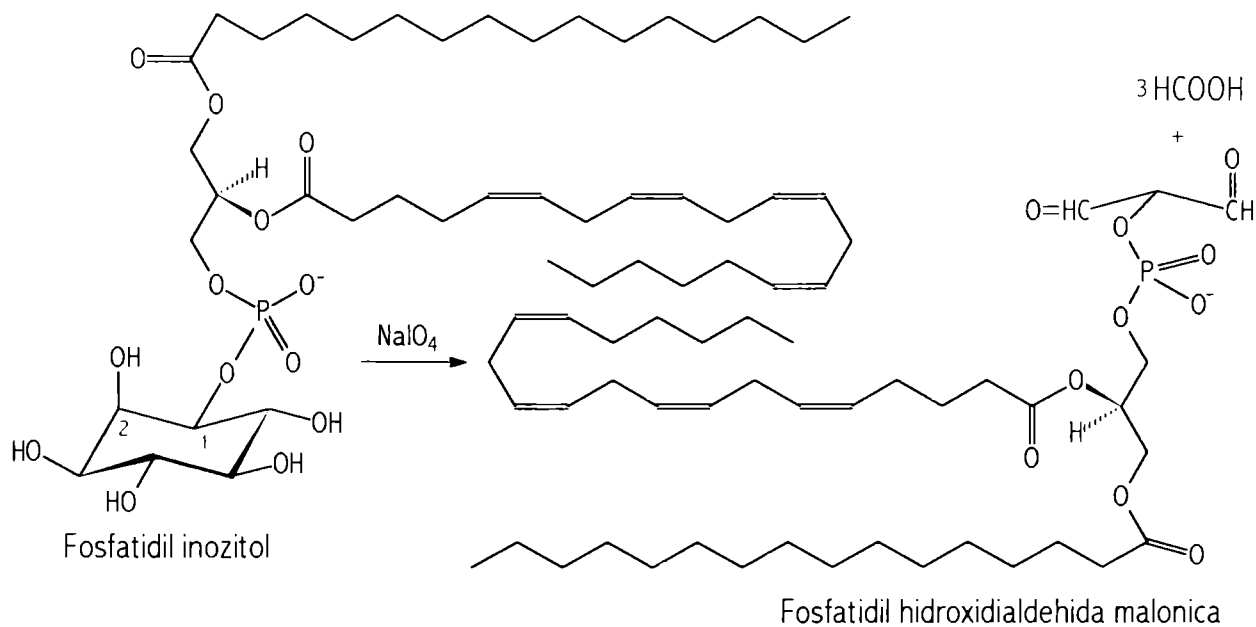


4.4.Oxidarea sn 3-fosfatidilglicerolului:

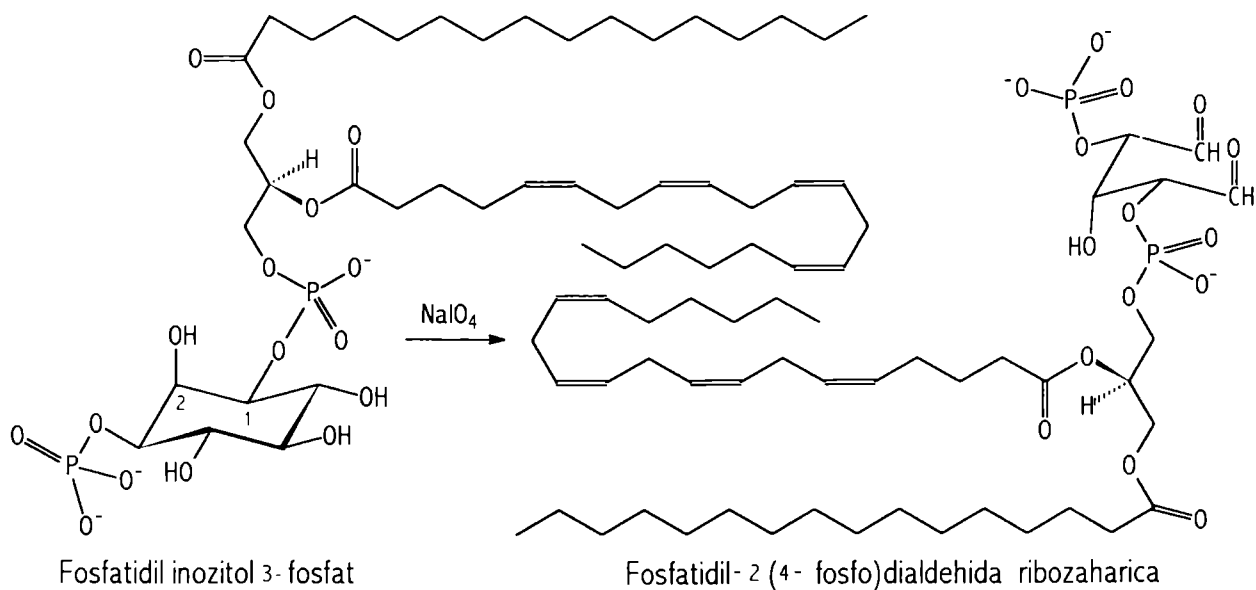


4.5.OXIDAREA sn 3-FOSFATIDILINOZITOLULUI: pentru claritatea prezentării au fost prezentate două ipostaze ale structurii sn-3 fosfatidilinozitolului:

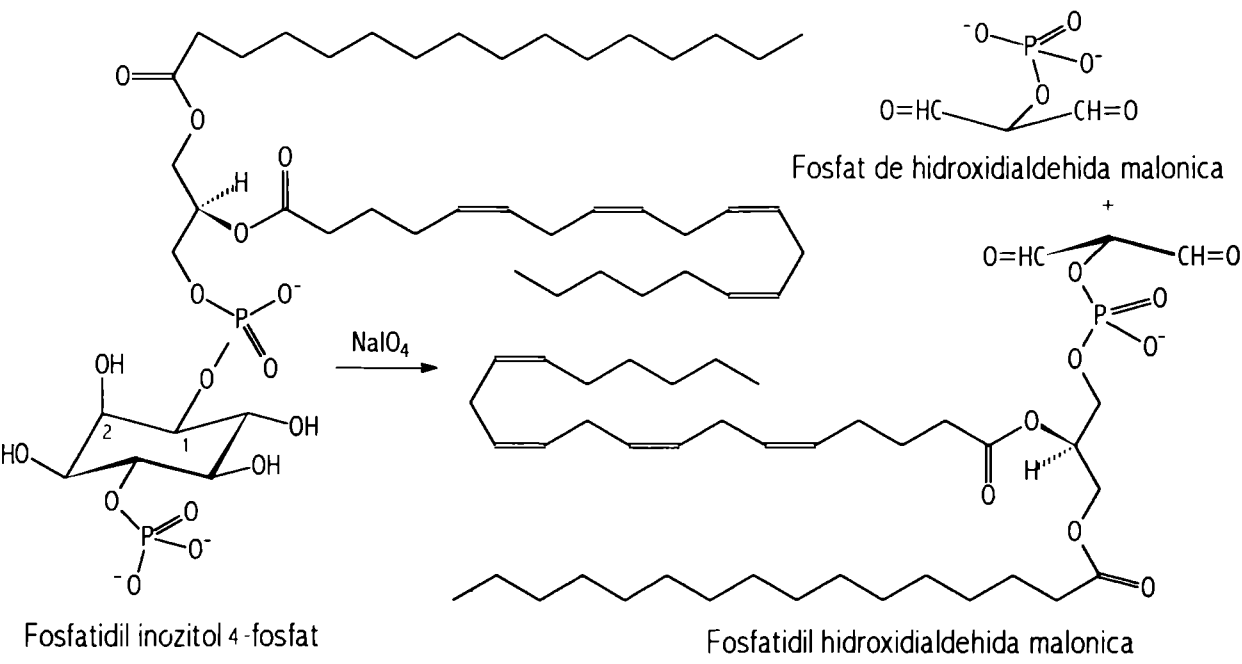




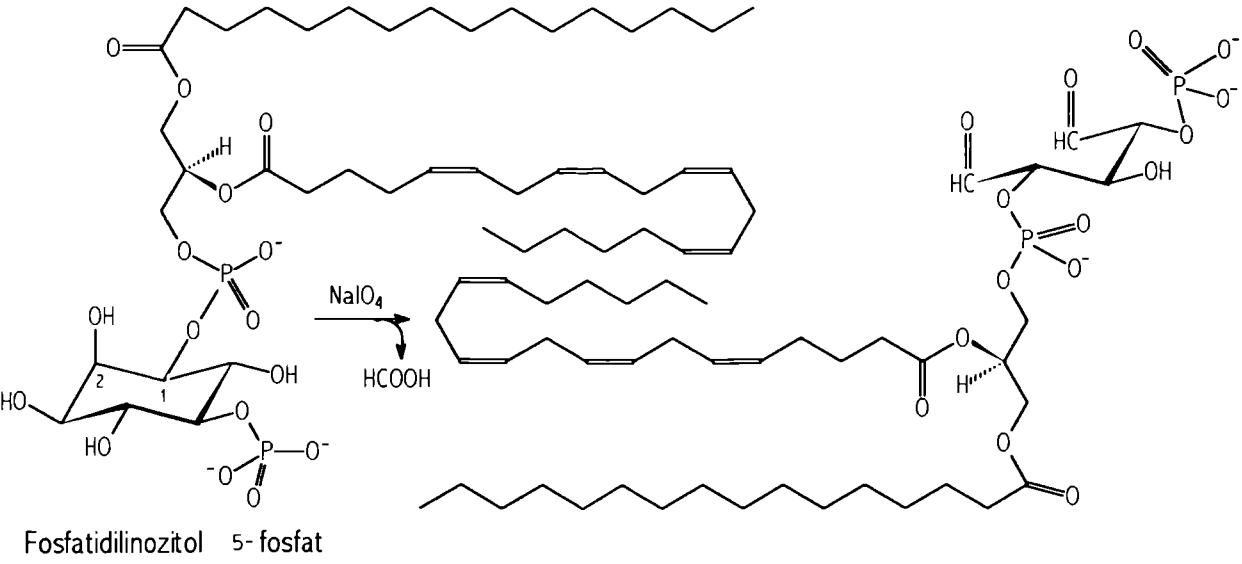
### Oxidarea sn 3-fosfatidilinozitol 3-fosfatului:



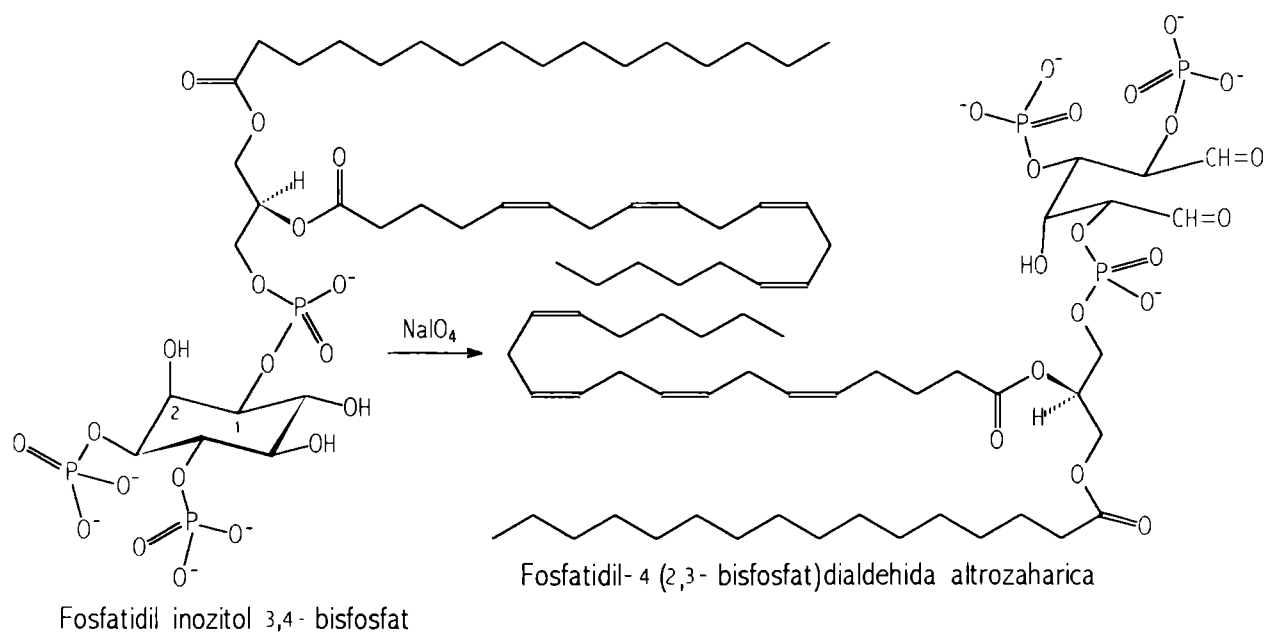
**Oxidarea sn 3-fosfatidilinozitol 4-fosfatului:**



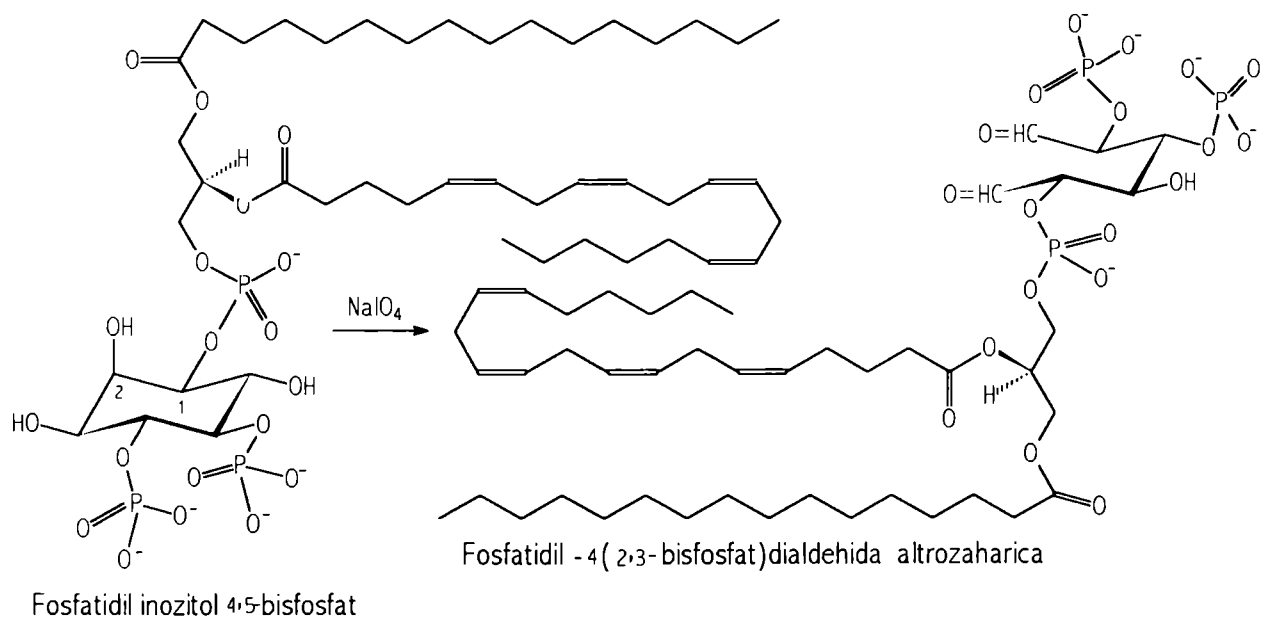
**Oxidarea sn 3-fosfatidilinozitol 5-fosfatului:**



### Oxidarea sn 3-fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfatului:

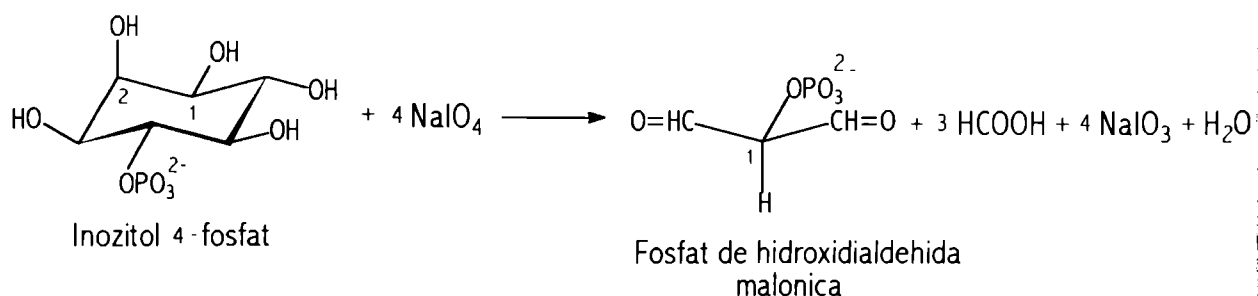
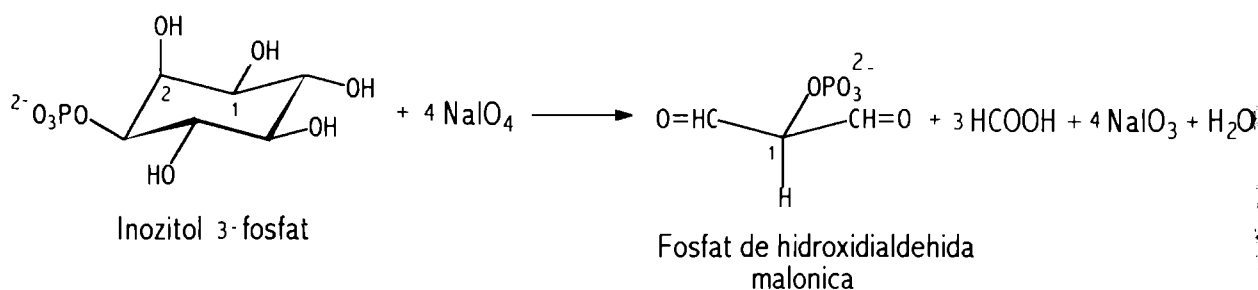
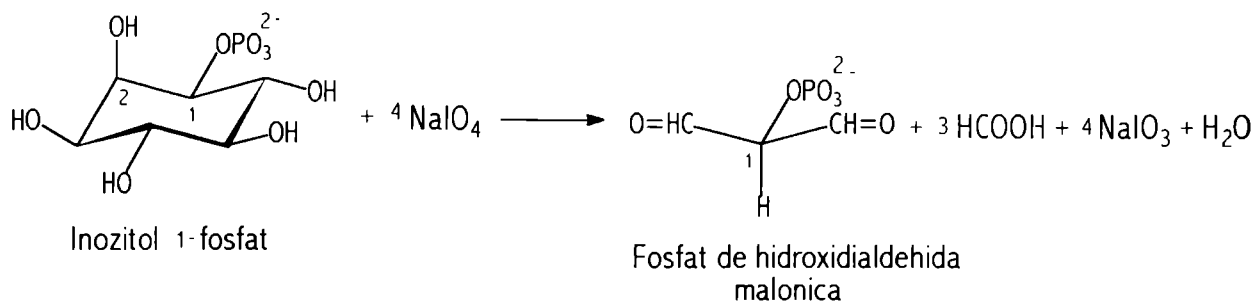


### Oxidarea sn 3-fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatului:

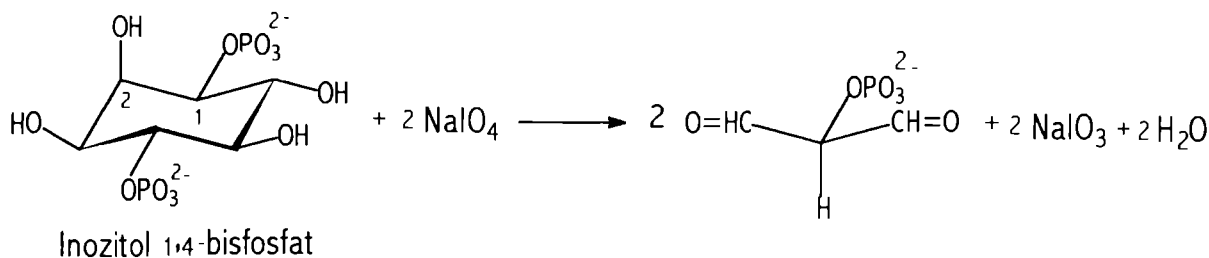
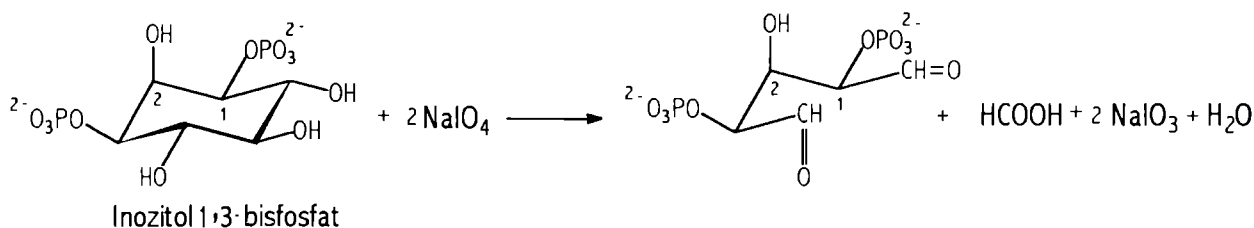


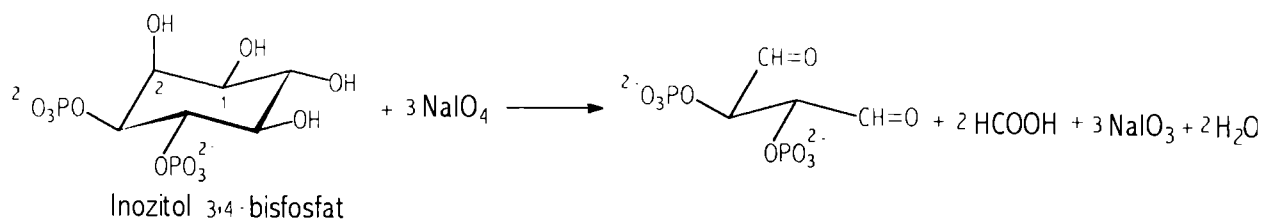
## 4.6.Oxidarea inozitol fosfaților:

### (a) Inozitol monofosfați:

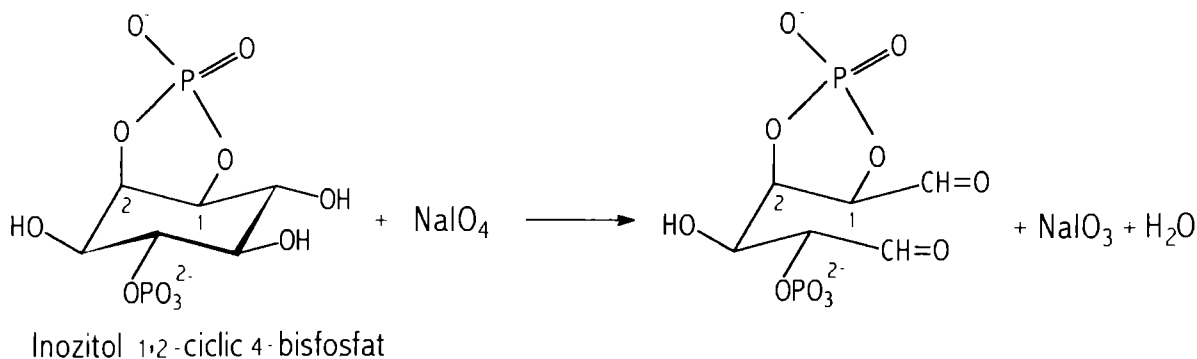
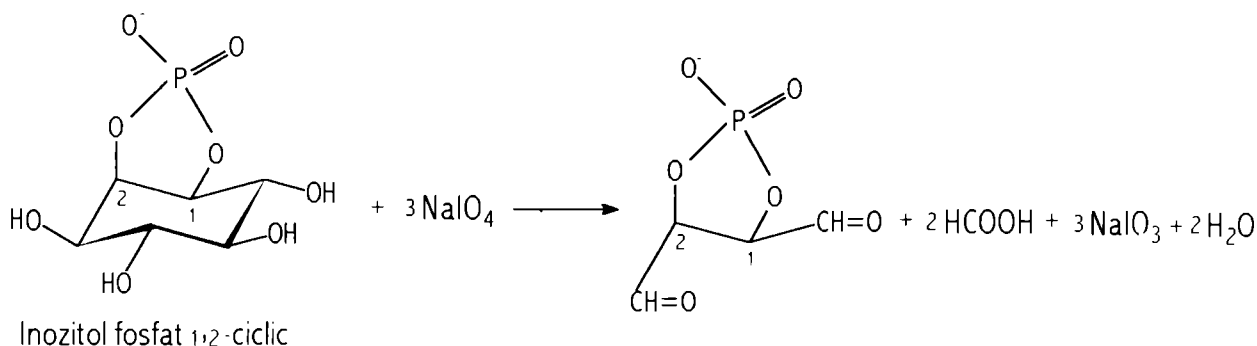


### (b) Inozitol bisfosfați:

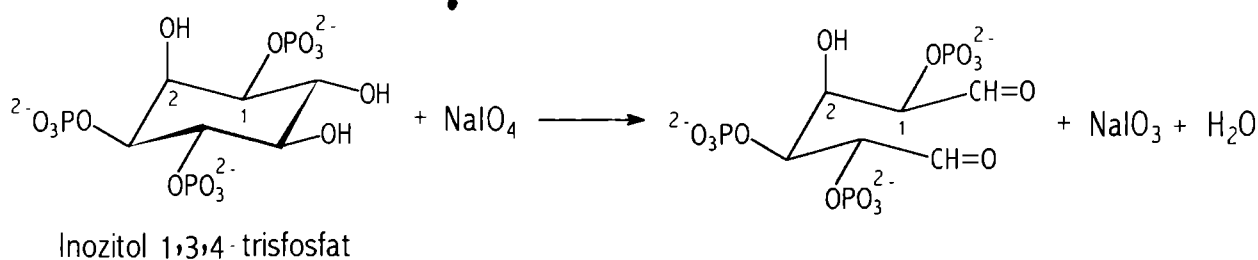
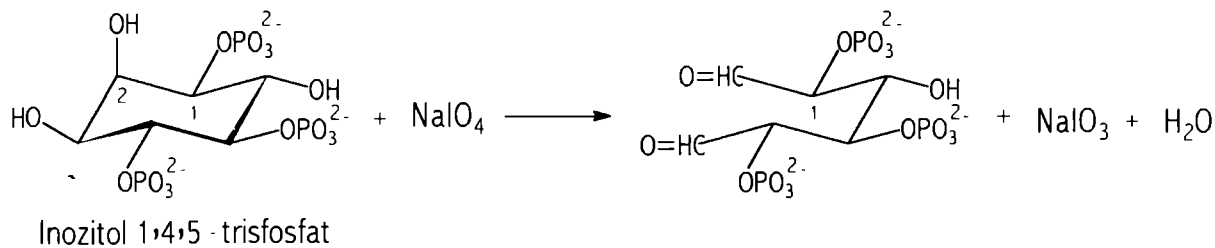




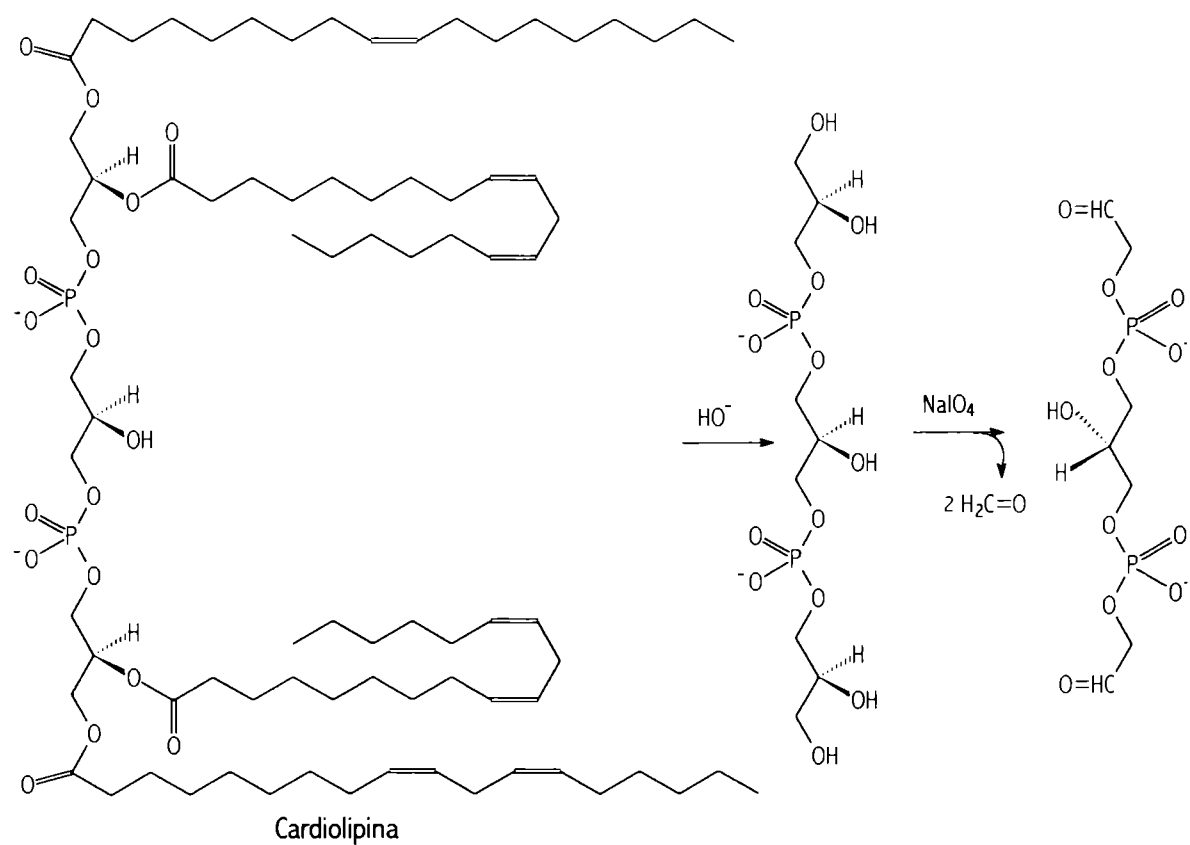
### (c) Inozitolfosfați ciclici:



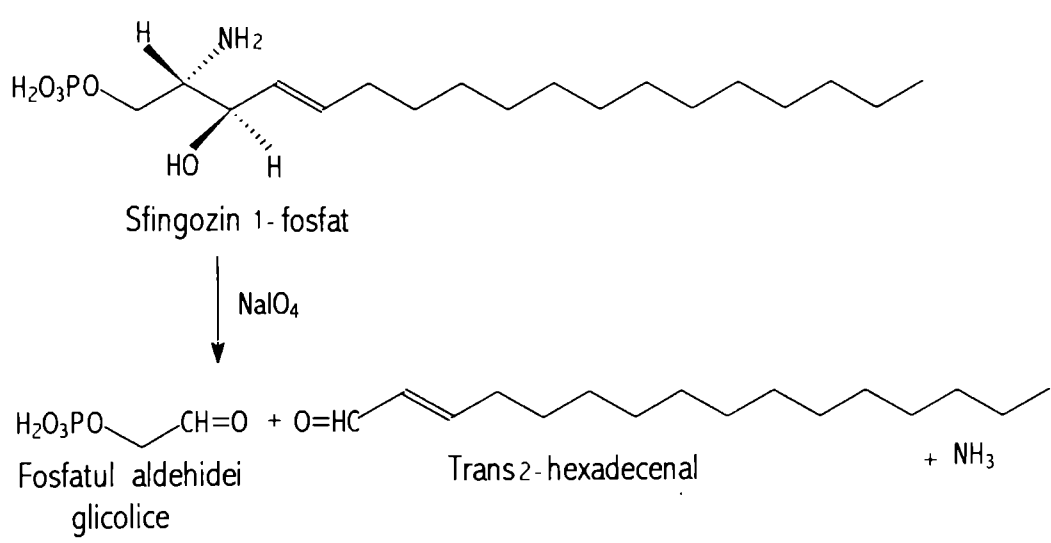
### (d) Inozitol trisfosfați:



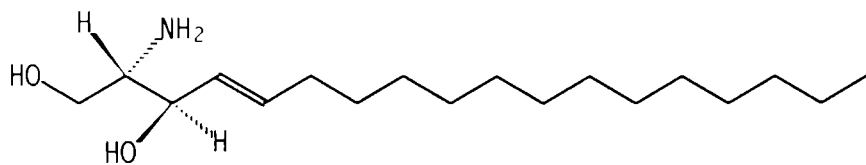
**4.7. Hidroliza alcalină a cardiolipinei și oxidarea Malaprade a produșilor de reacție:**



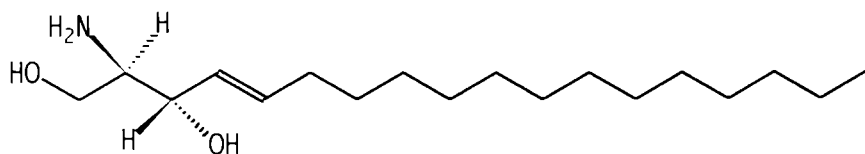
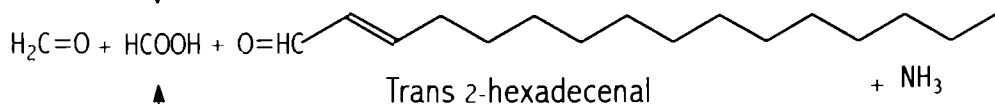
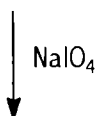
**4.8.Oxidarea Malaprade a sfingozin 1-fosfatului:**



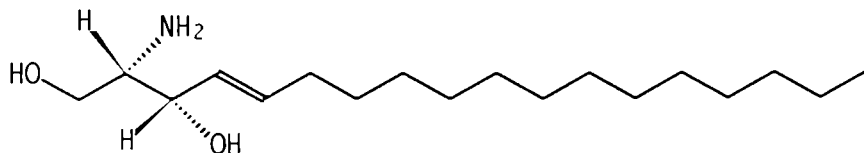
#### 4.9. Oxidarea cu acid periodic a celor patru izomeri ai sfingozinei:



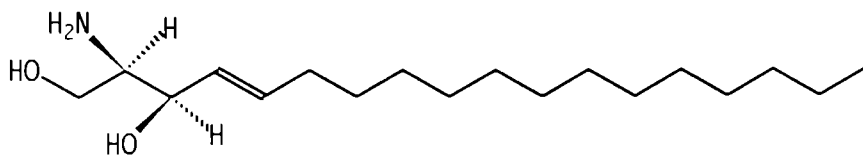
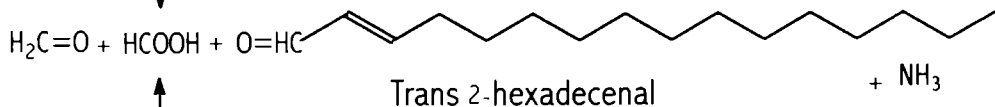
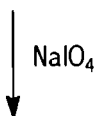
(4E, 2S, 3R)-2-Aminooctadec-4-en-1,3-diol



(4E, 2R, 3S)-2-Aminooctadec-4-en-1,3-diol

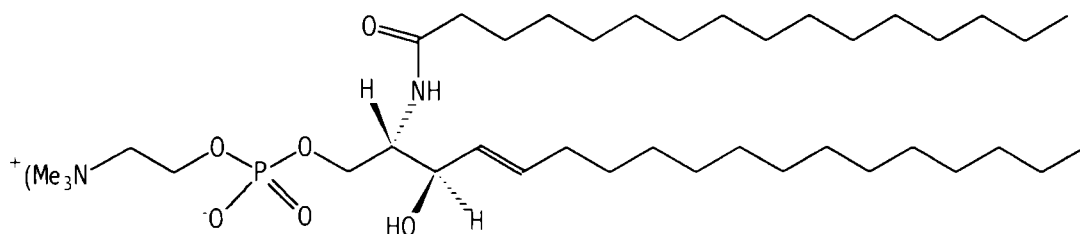


(4E, 2S, 3S)-2-Aminooctadec-4-en-1,3-diol

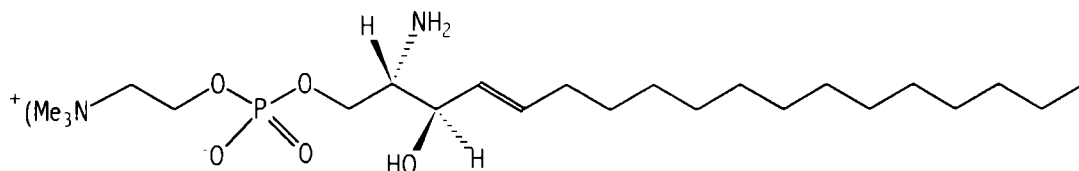


(4E, 2R, 3R)-2-Aminooctadec-4-en-1,3-diol

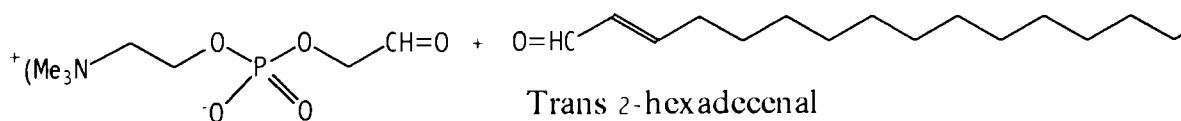
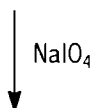
**4.10.Sfingomielina și lizo-sfingomielina:** sfingomielina nu este atacată de reactivul Malaprade decât dacă conține fitosfingozină; oxidarea cu acid periodic a lizo-sfingomielinei decurge în maniera indicată:



Sfingomielină (ceramid-fosforil-colină)



Sfingozin - fosforil - colină (lizo - sfingomielină)

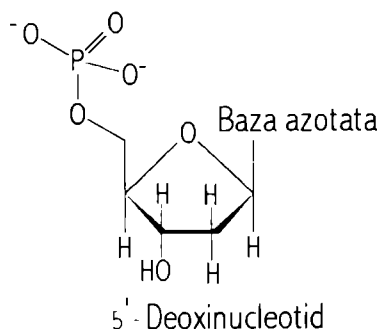


Trans 2-hexadecenal

Colinfosforil glicolaldehidă

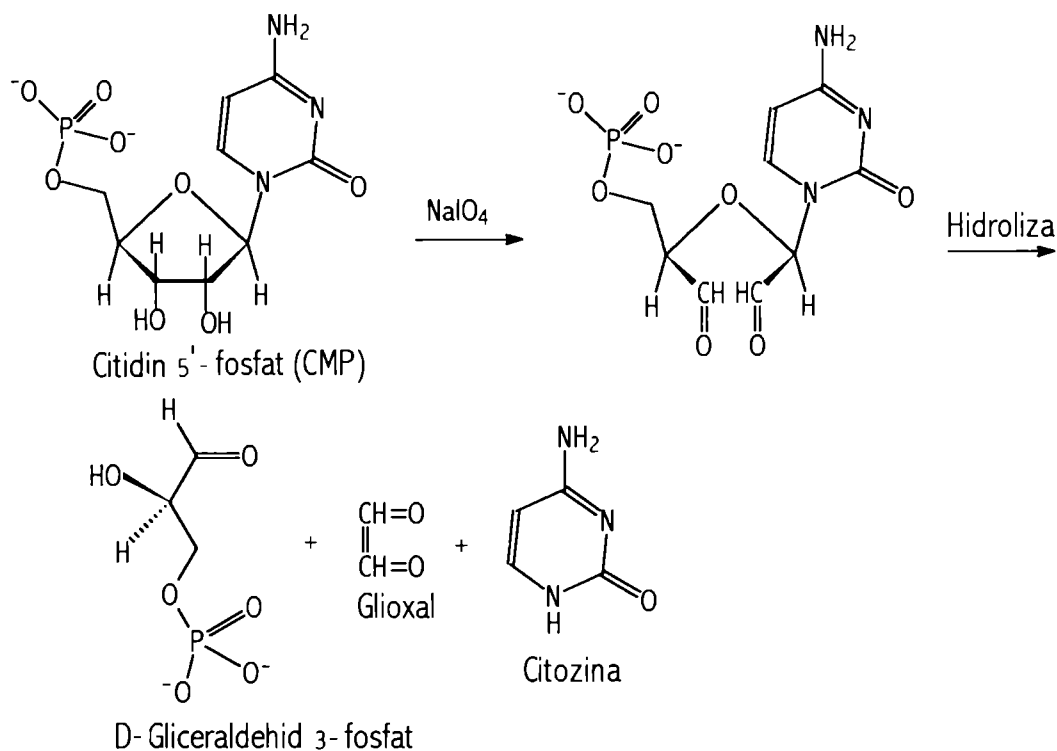
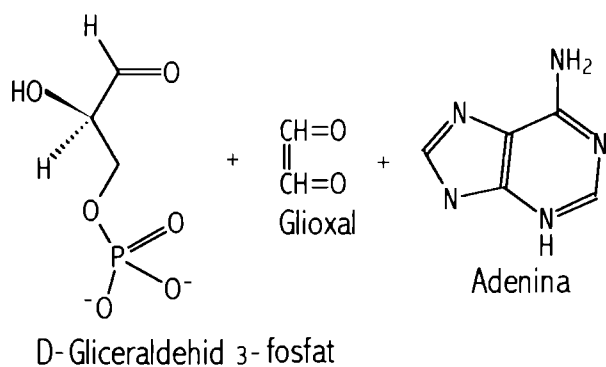
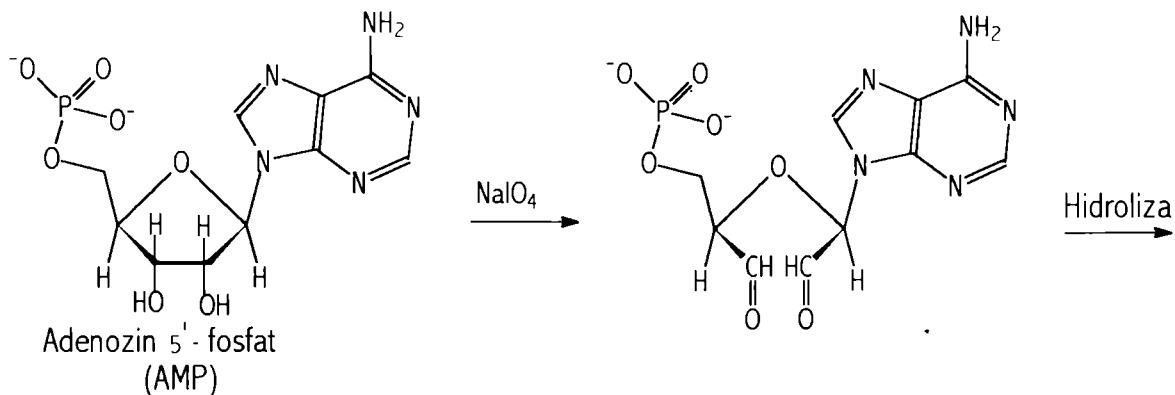
## 5.1.Oxidarea cu acid periodic a nucleotidelor:

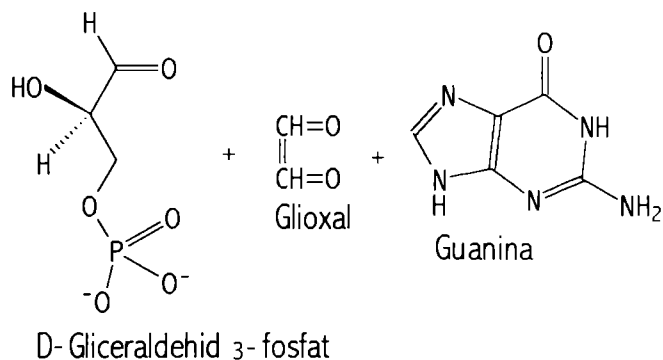
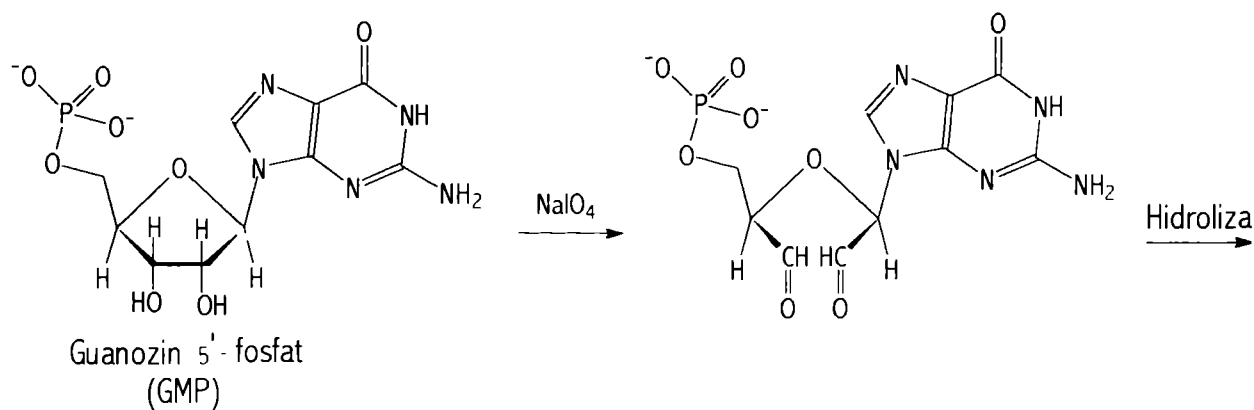
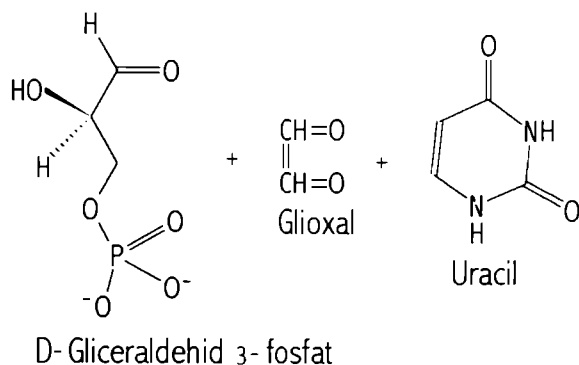
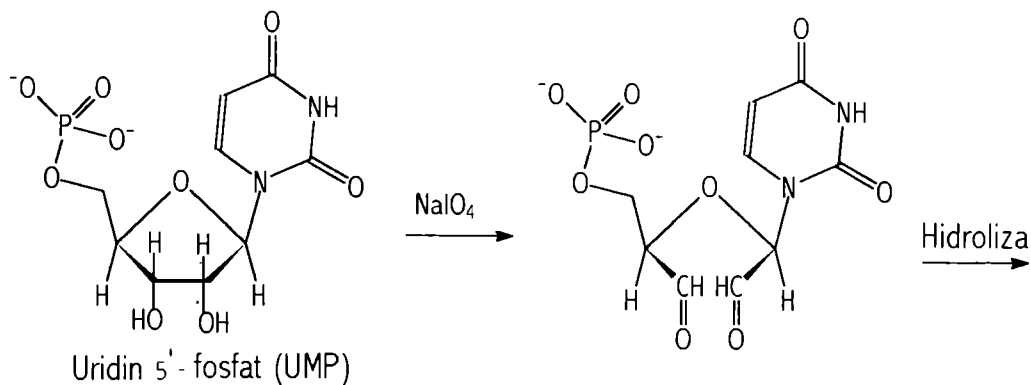
1. 5'-Deoxinucleotidele (nucleotidele unități monomere ale ADN) nu sunt atacate de către acidul periodic pentru că nu posedă două grupări hidroxil alăturate (gruparea 1,2-diol):



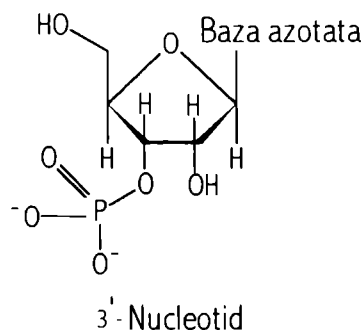
5'-Deoxinucleotid

2. 5'-Nucleotidele au constituit în nenumărate rânduri obiect al reacției Malaprade, fie pentru elucidarea structurii, fie pentru marcarea cu izotopi radioactivi:



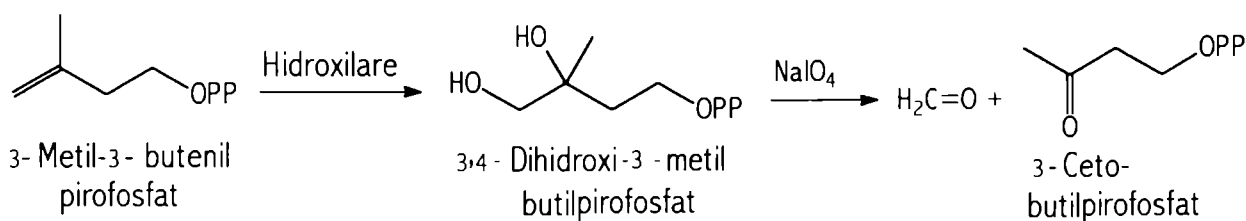


Spre deosebire de nucleozid 5'-fosfați, nucleozid 3'-fosfații (3'-nucleotidele) nu reacționează cu acidul periodic; reacția servește astfel la a distinge între cei doi izomeri:

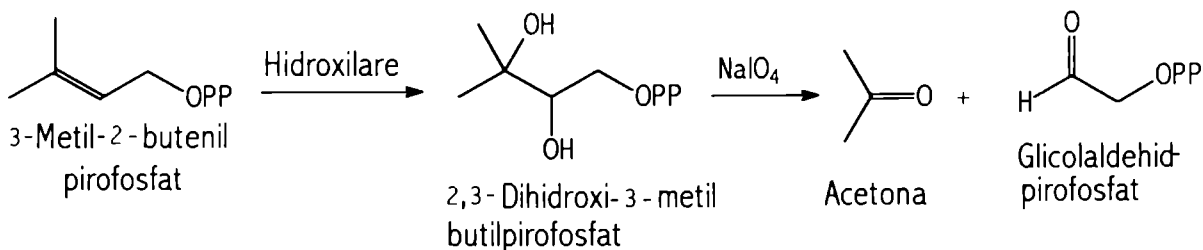


## Cap.6. Oxidarea Malaprade a izoprenoidelor

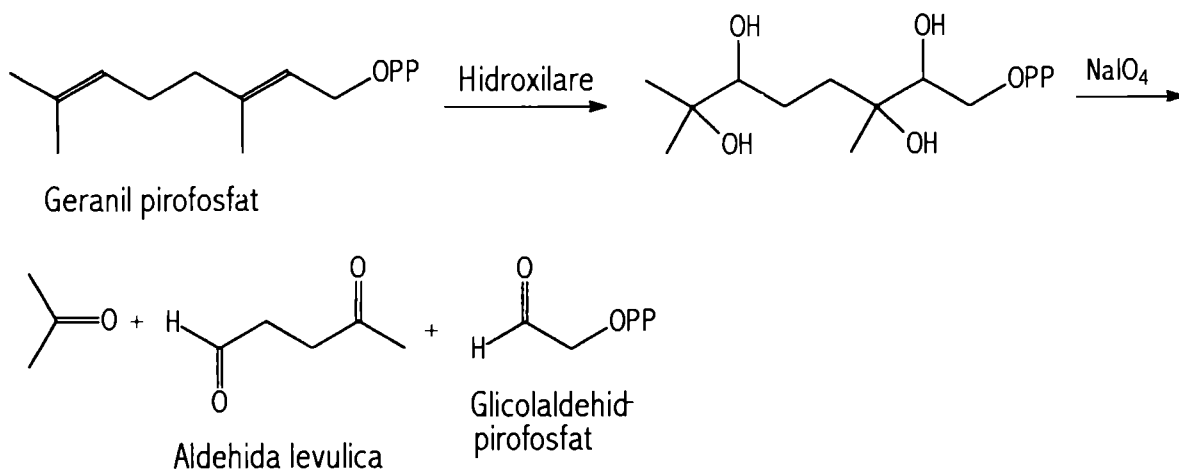
### 6.1. 3-Metil 3-Butenilpirofosfat:



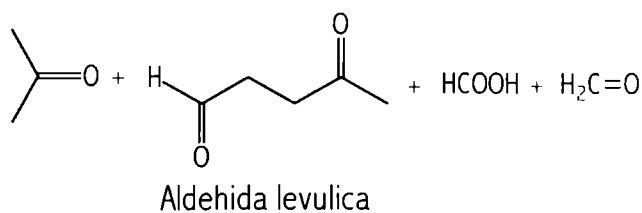
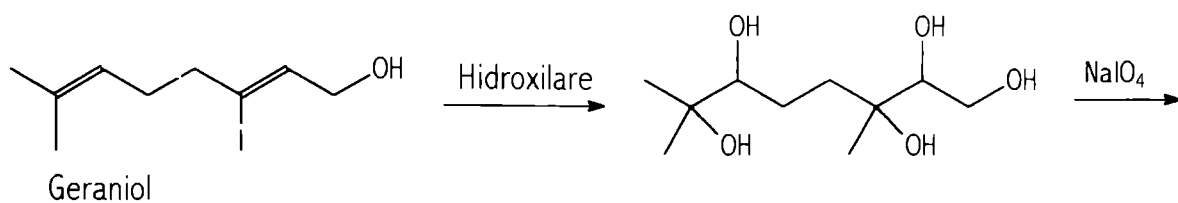
### 3-Metil 2-Butenilpirofosfat:



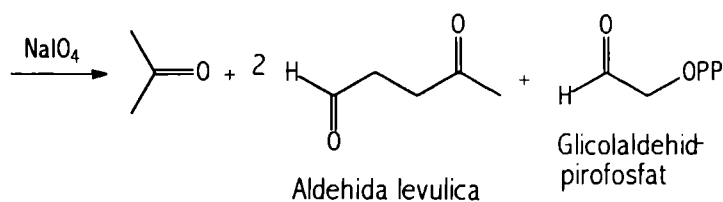
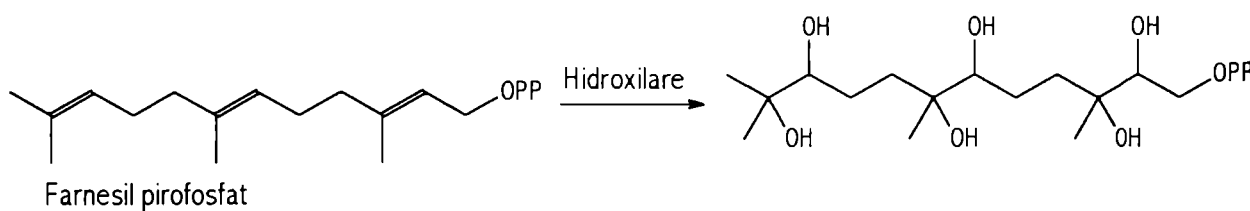
### Geranilpirofosfat:



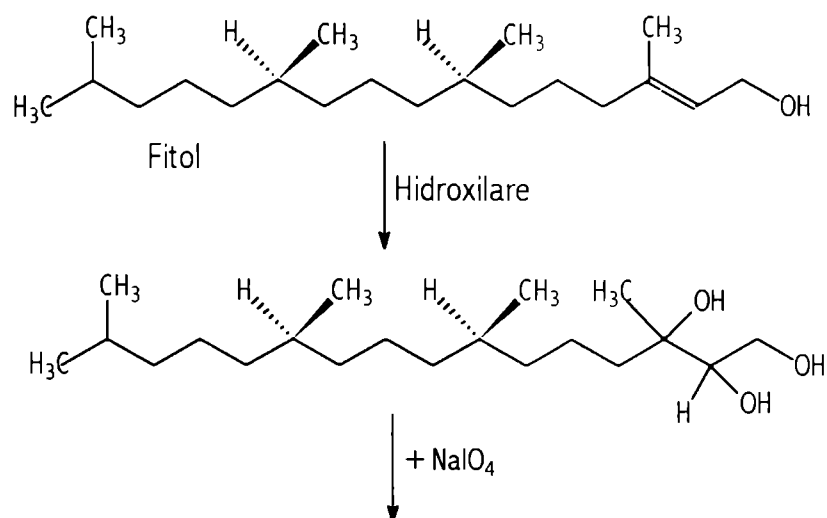
## Geraniol:



## Farnesil pirofosfat:

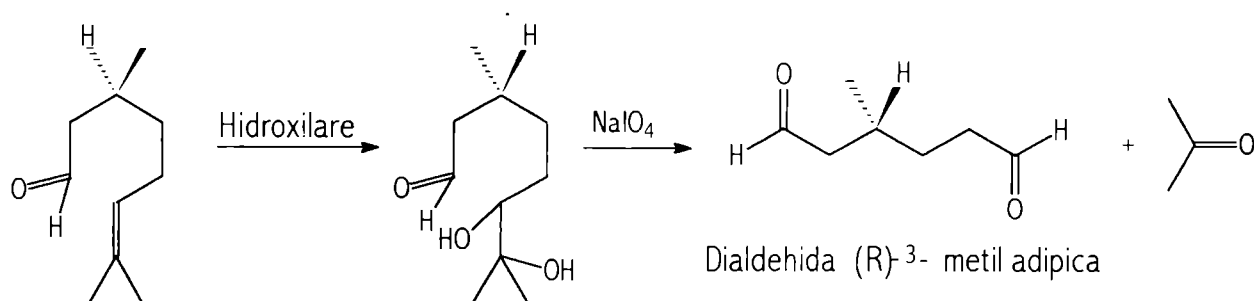


## Fitol:



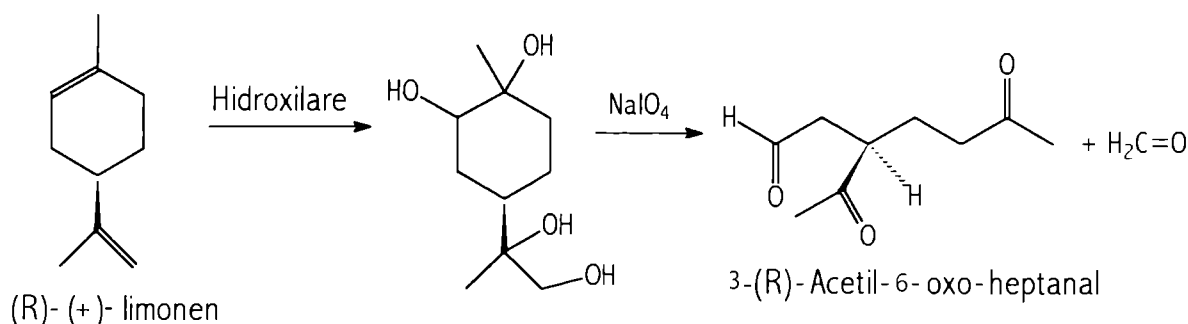


### (R) (-)-Citronelal:



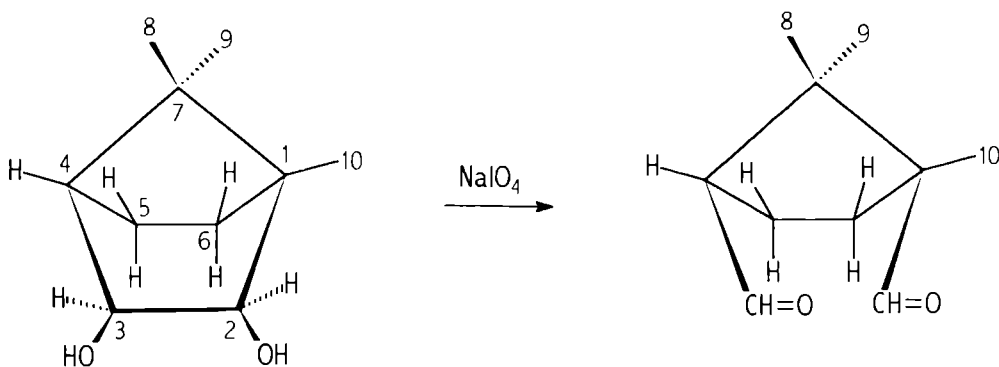
(R)- (-)- citronelal

### (R)(+)-Limonen:



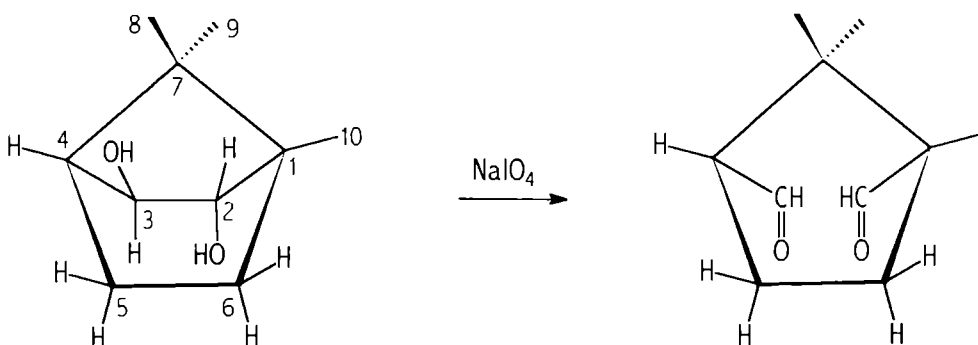
(R)- (+)- limonen

### 6.2.(+)(1S,2R,3S)-Camfandioli:

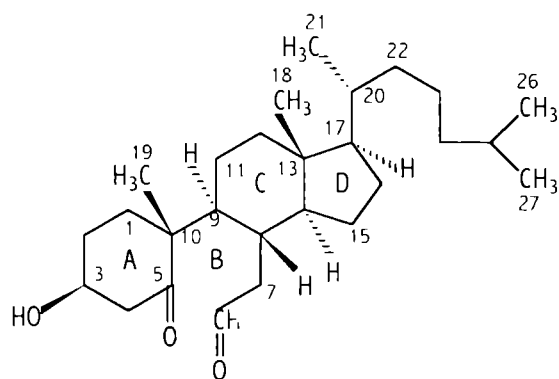
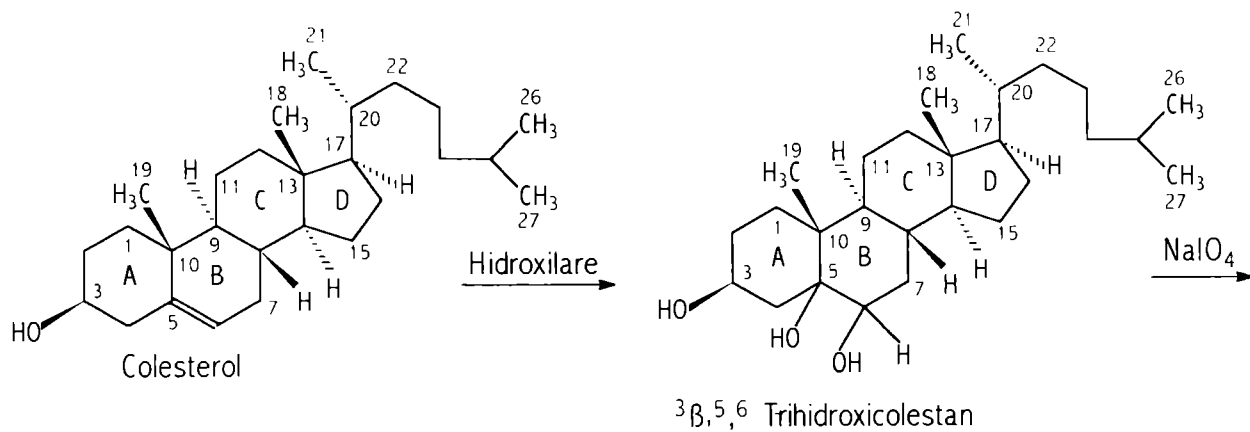


(+)- (1S,2R,3S)- Camfandioli

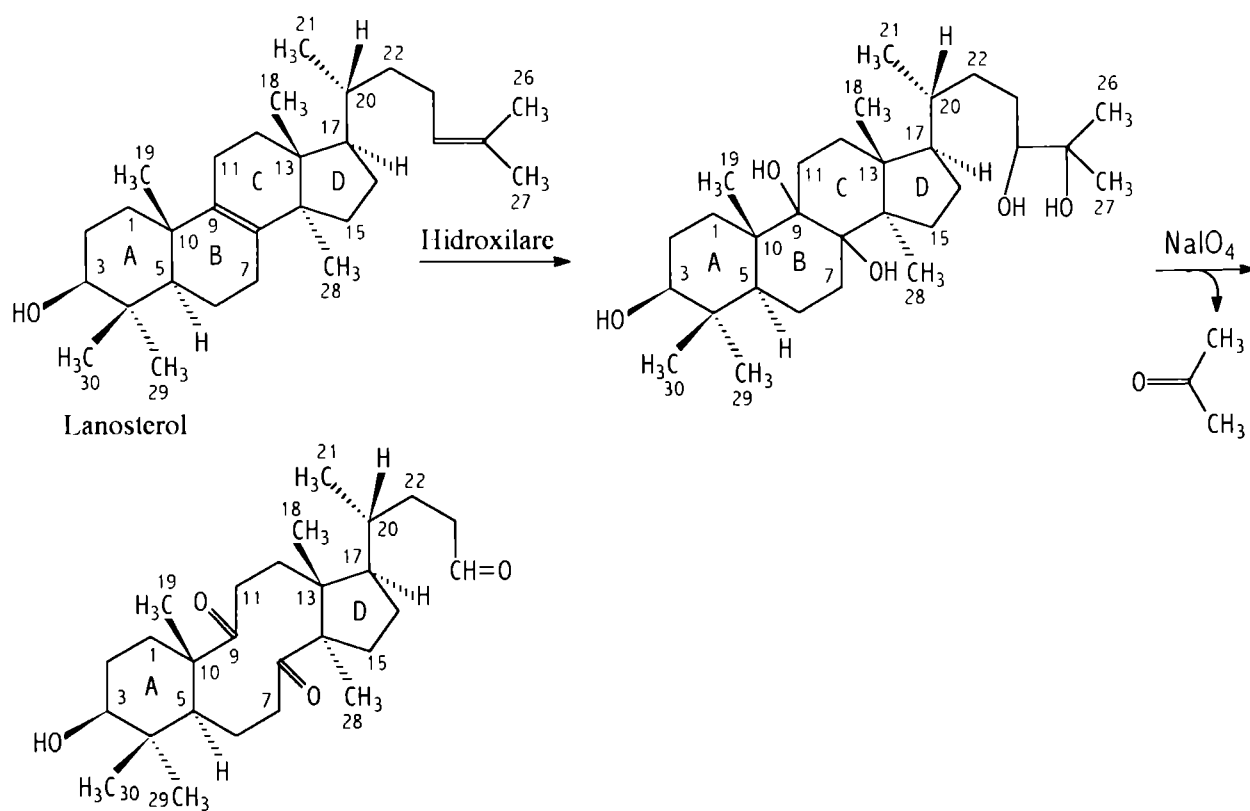
### (+)(1R,2R,3R)-Camfandioli:



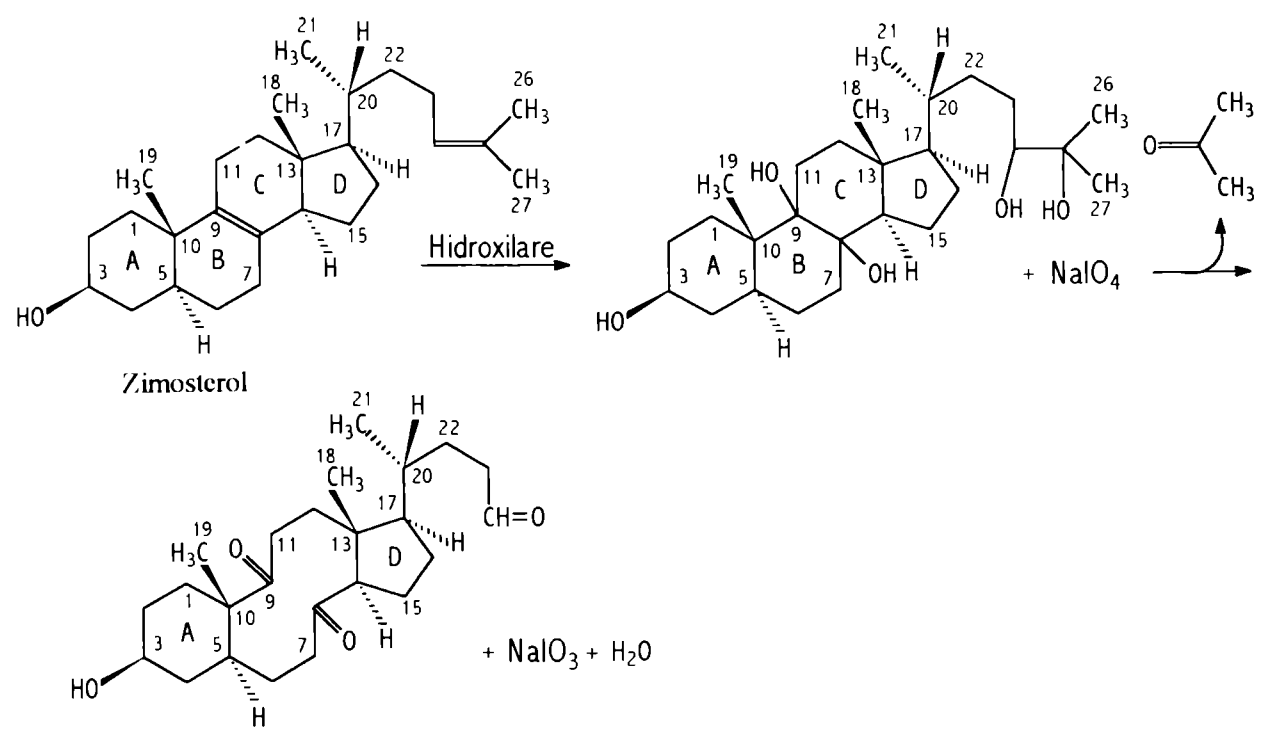
### 6.3.(a) Oxidarea colesterolului:



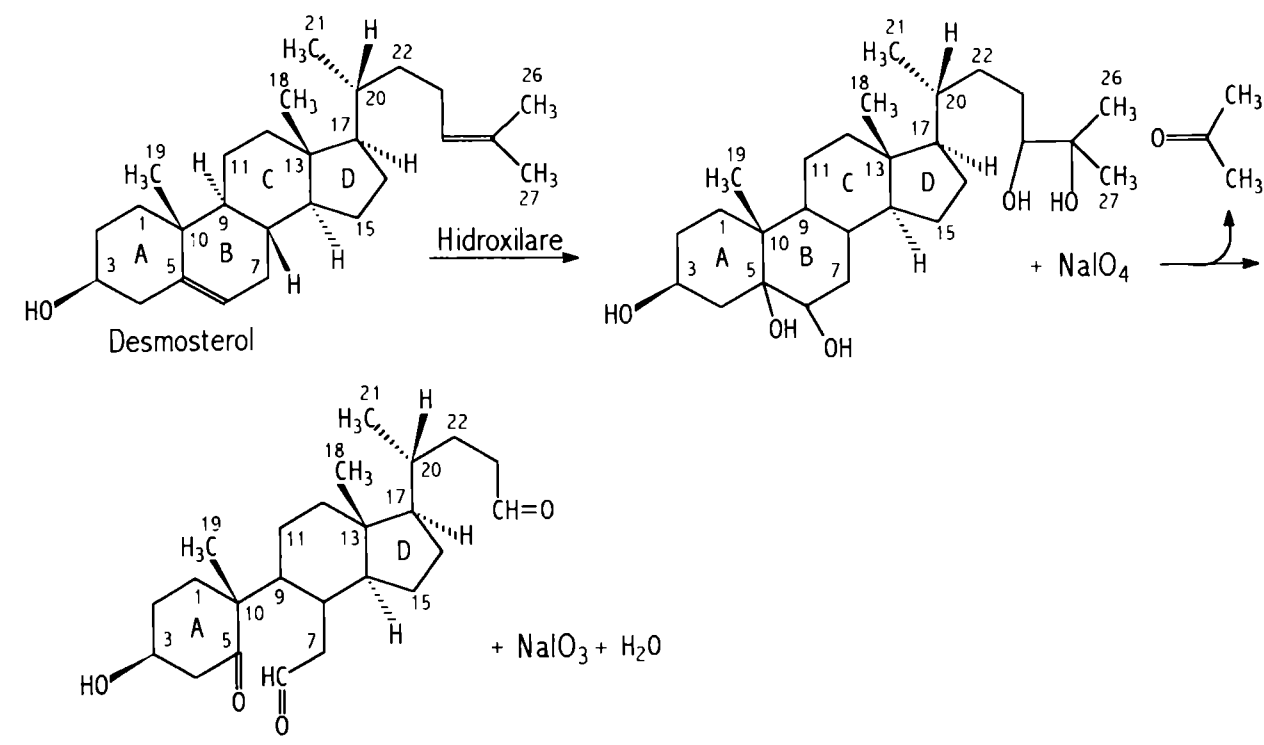
### (b) Oxidarea lanosterolului:



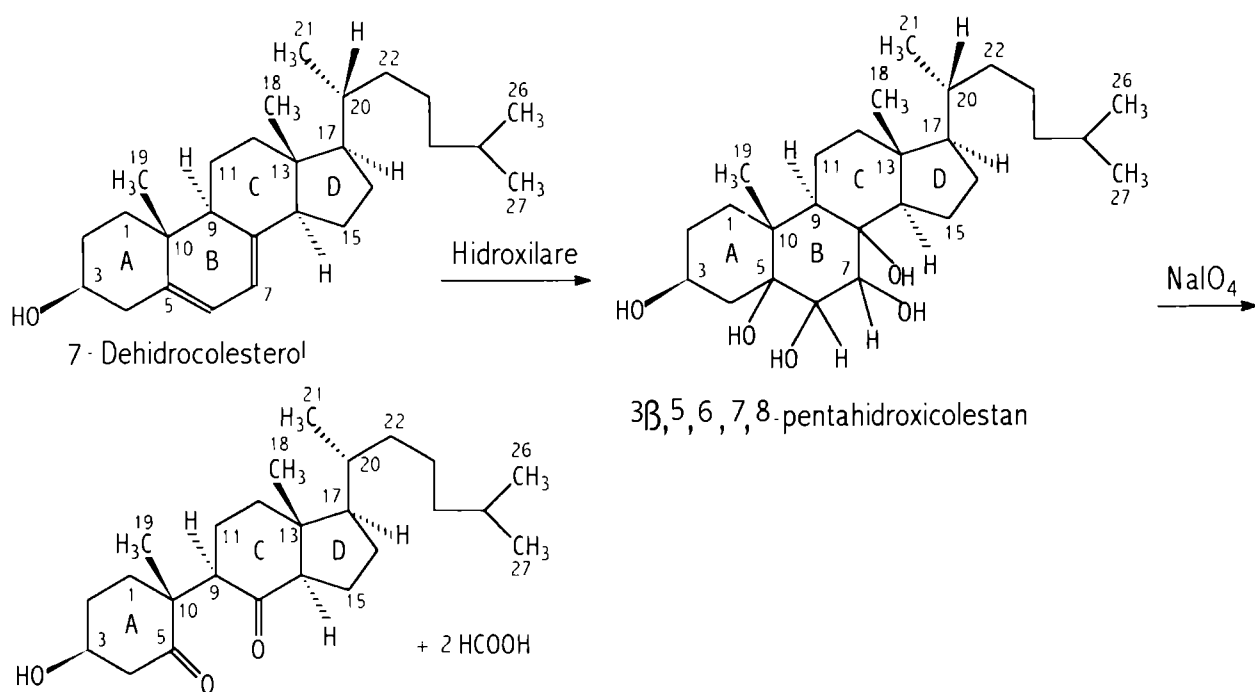
**Oxidarea zimosterolului:**



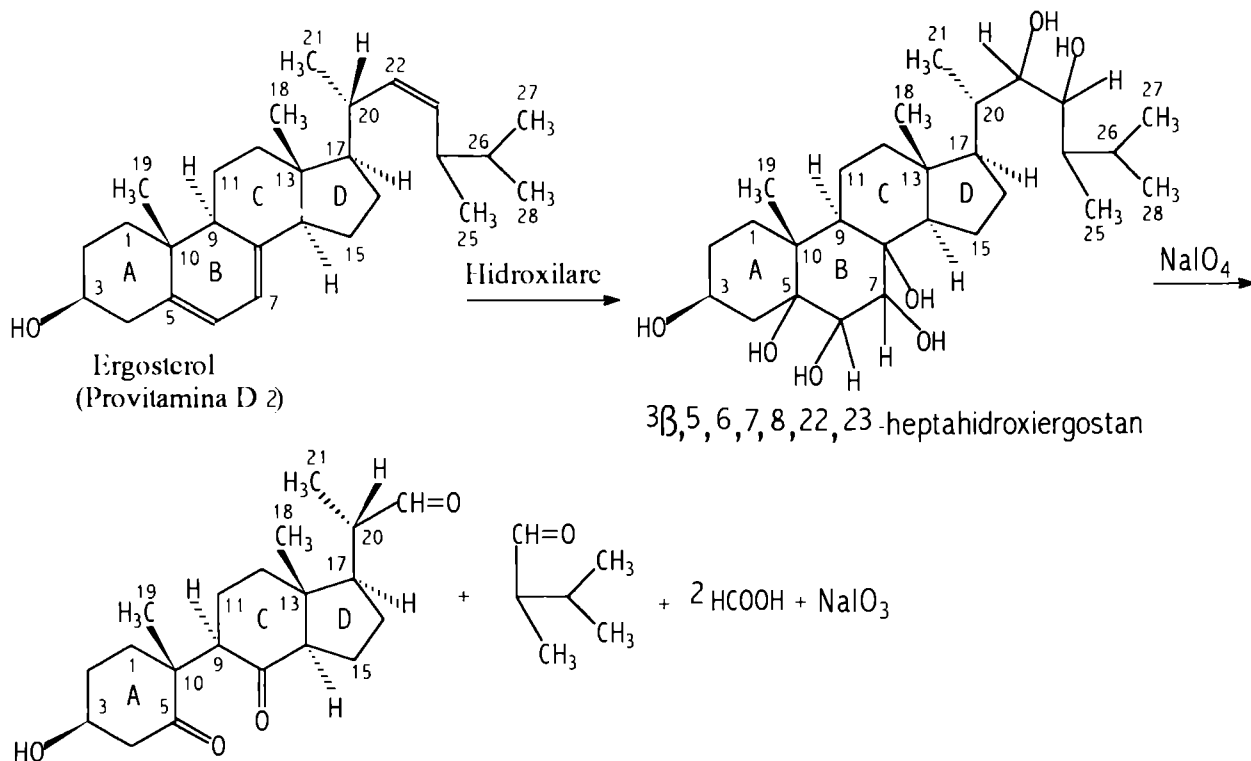
**Oxidarea desmosterolului:**



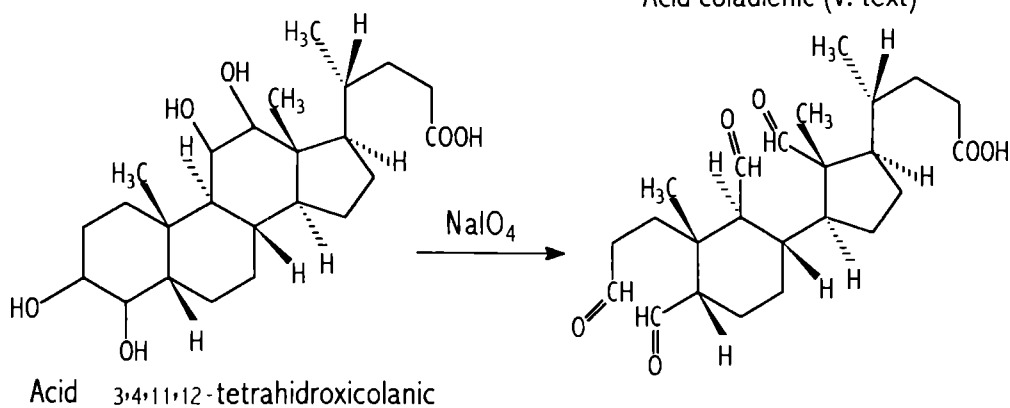
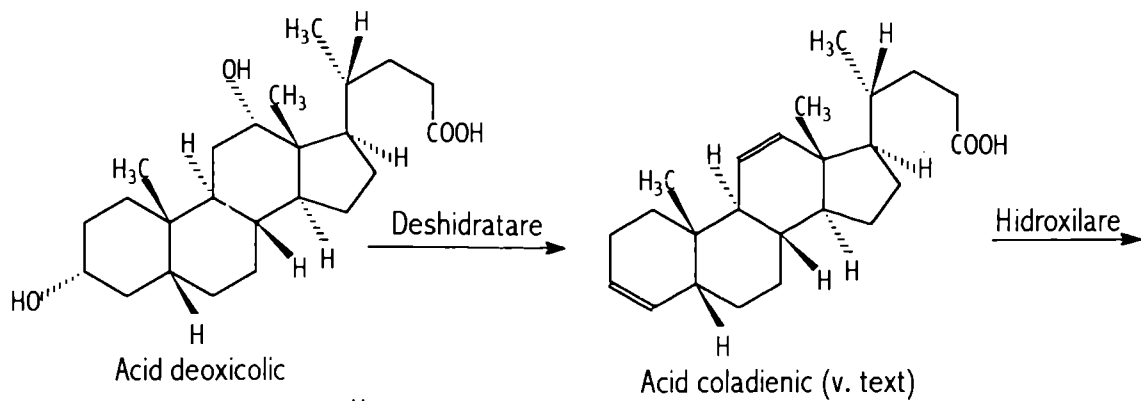
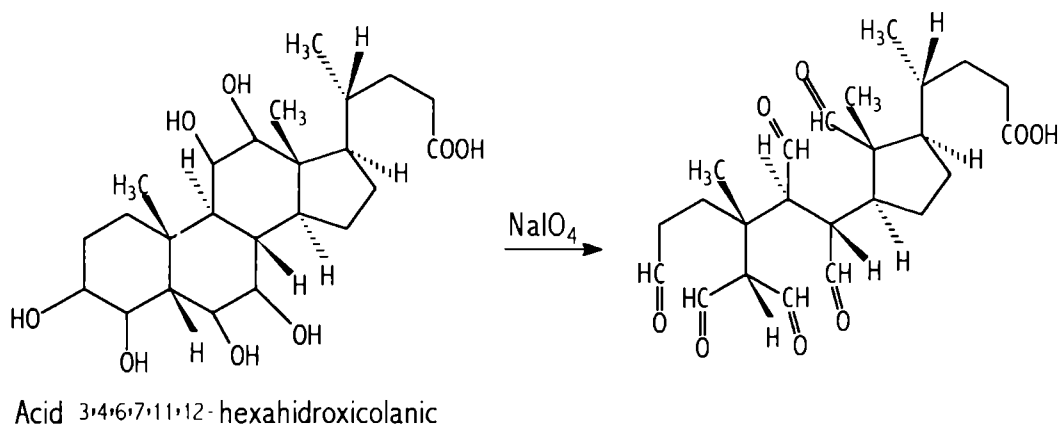
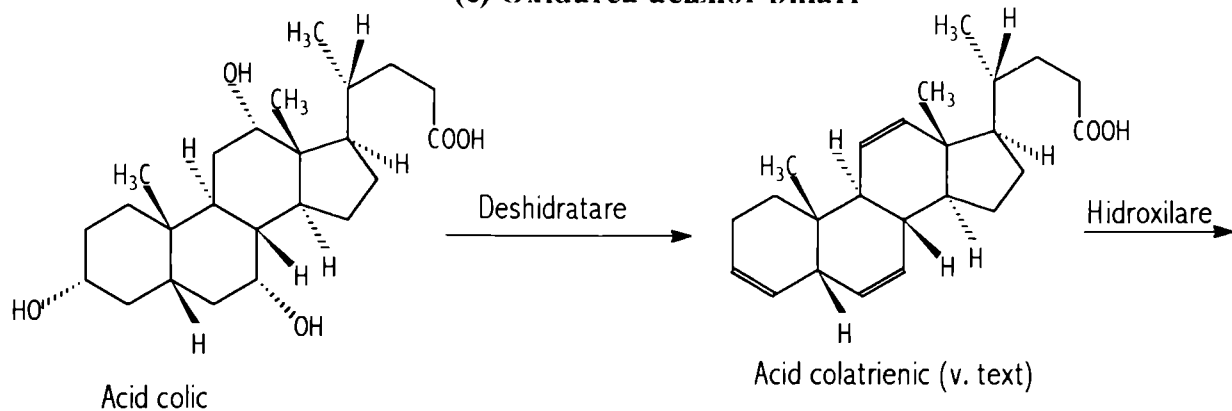
**(b) Oxidarea 7-Dehidrocolesterolului (provitamina D3):**

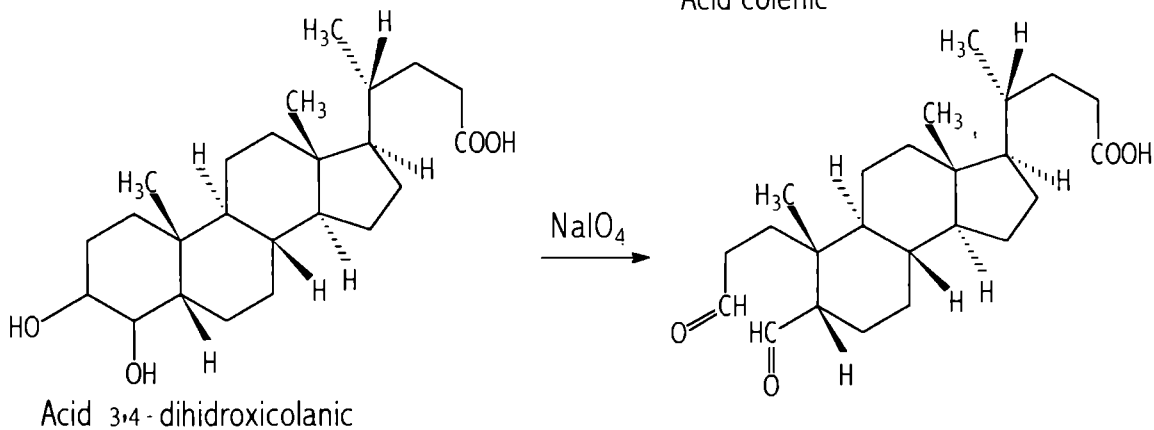
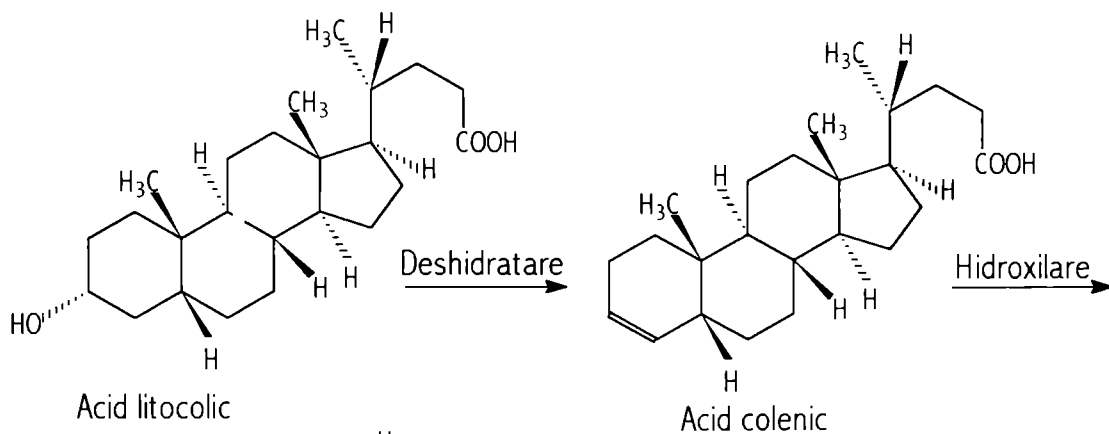
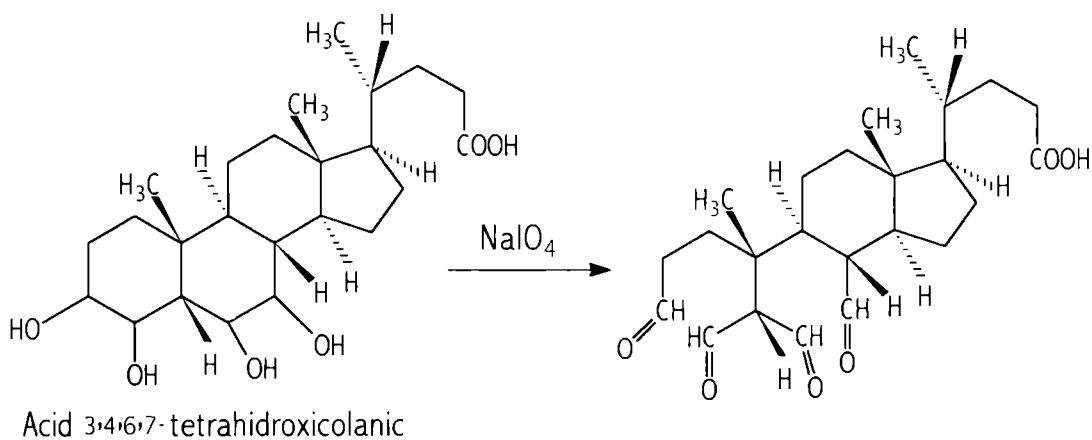
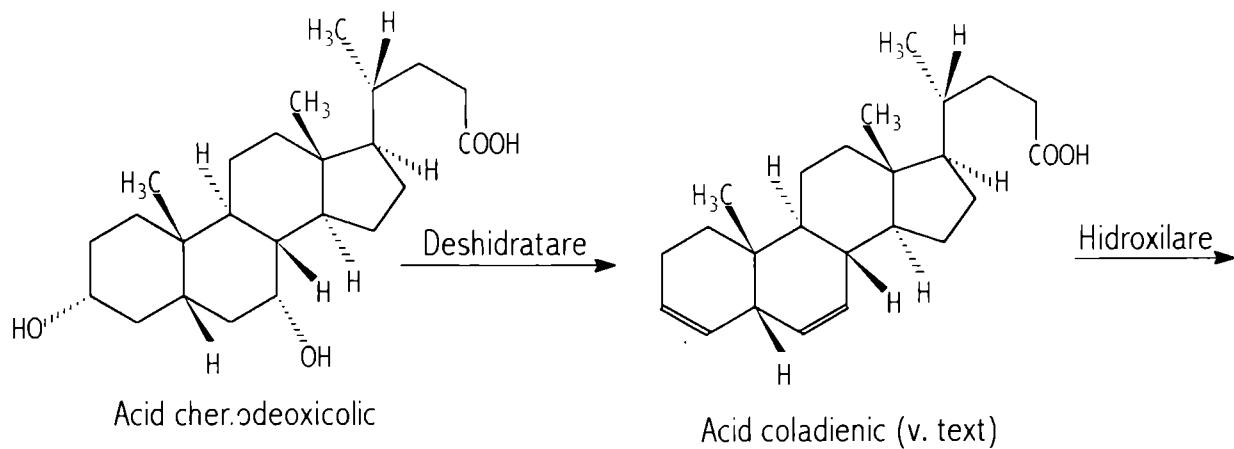


**Oxidarea ergosterolului (provitamina D2):**

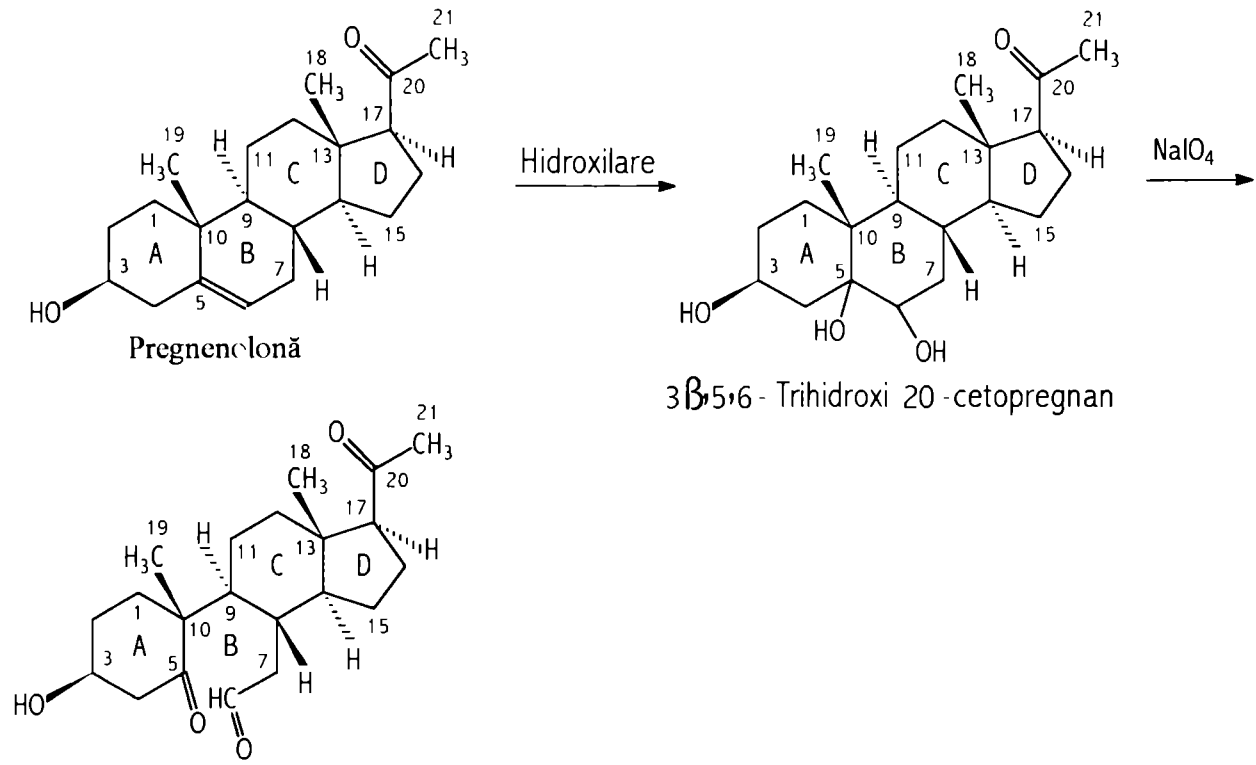


(c) Oxidarea acizilor biliari

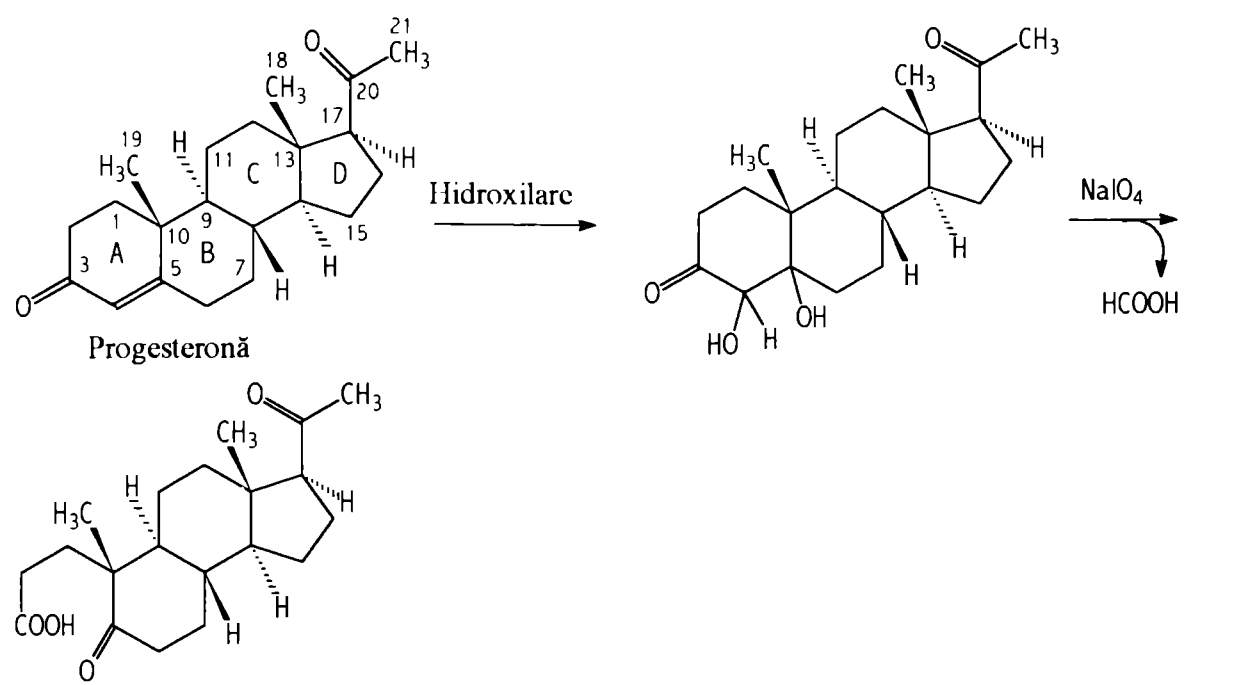




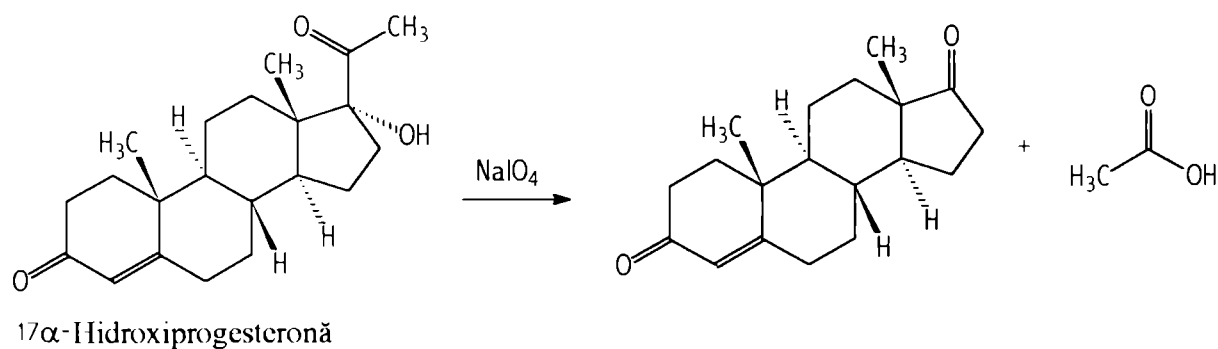
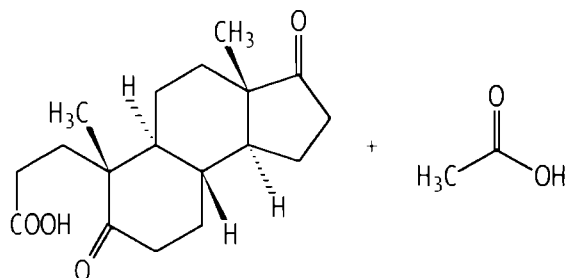
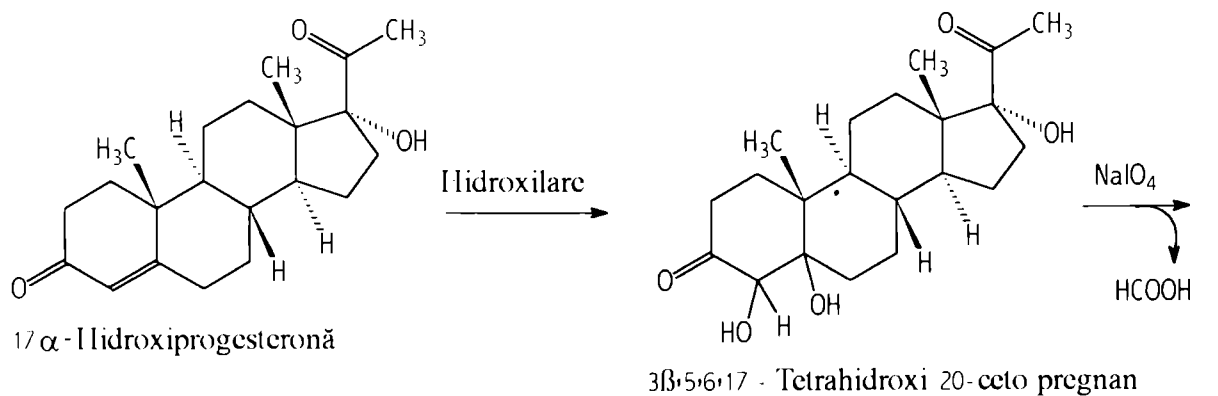
**(d) Oxidarea pregnenolonei:**



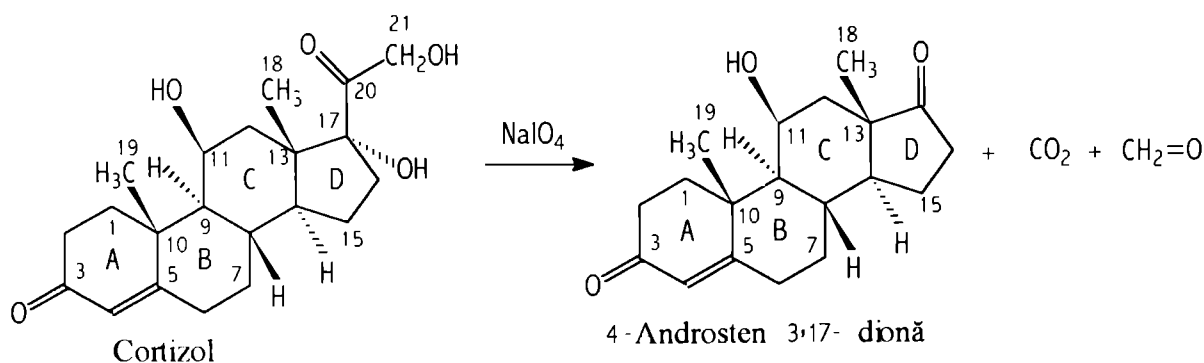
**Oxidarea progesteronei:**



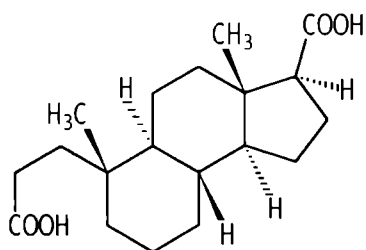
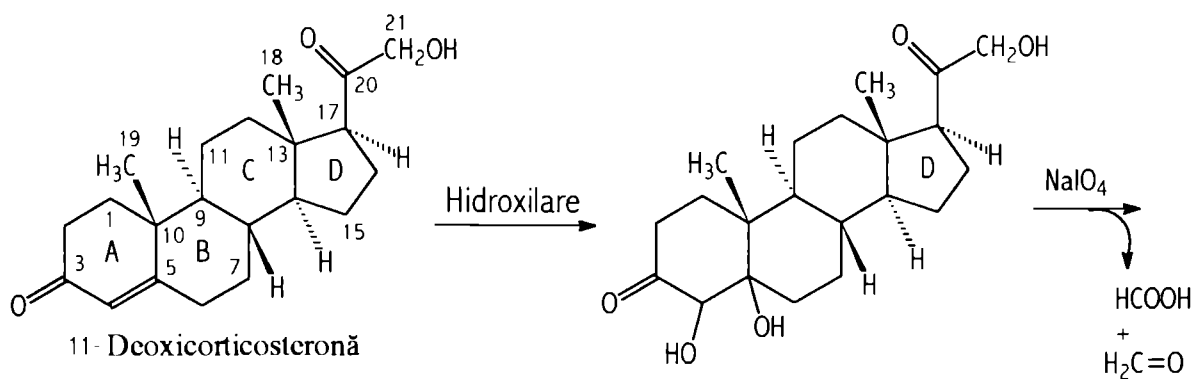
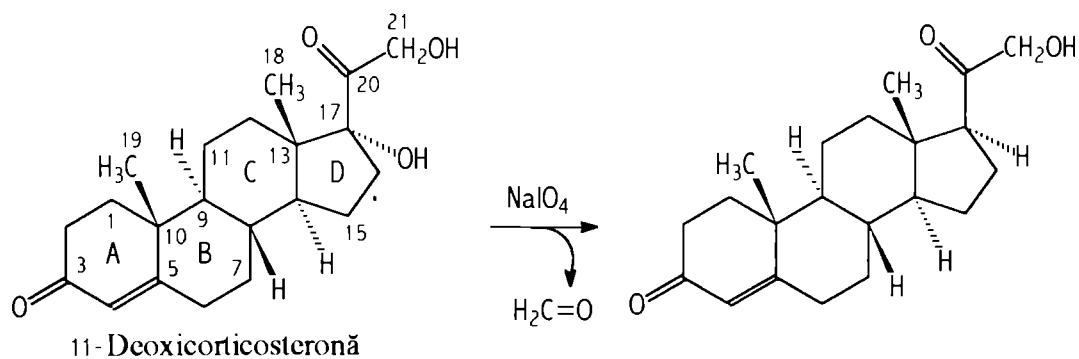
**Oxidarea 17 $\alpha$ -Hidroxiprogesteronei poate decurge în două feluri:**



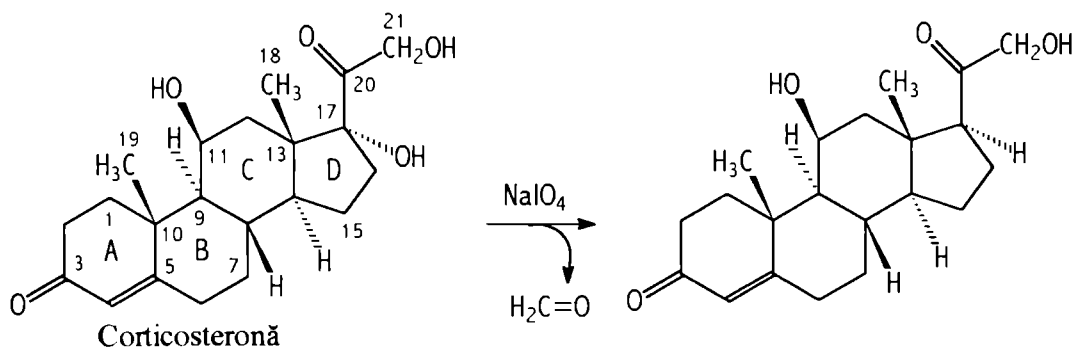
**Oxidarea Cortizolului în catena laterală:**

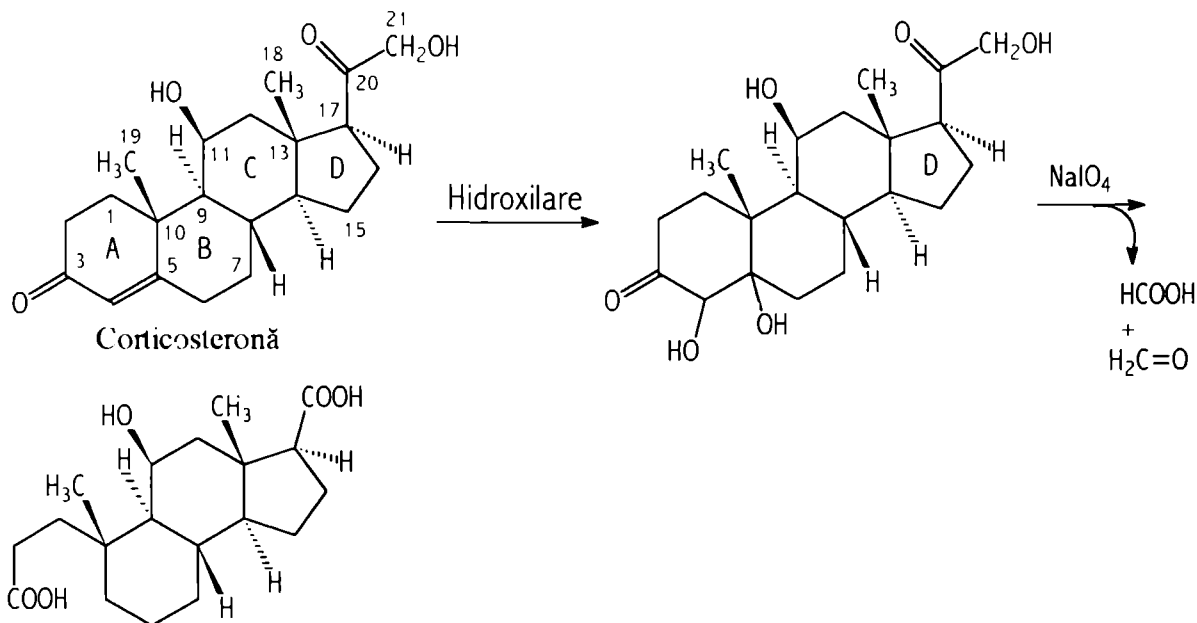


## Oxidarea 11-Deoxicorticosteronei poate decurge în două feluri:

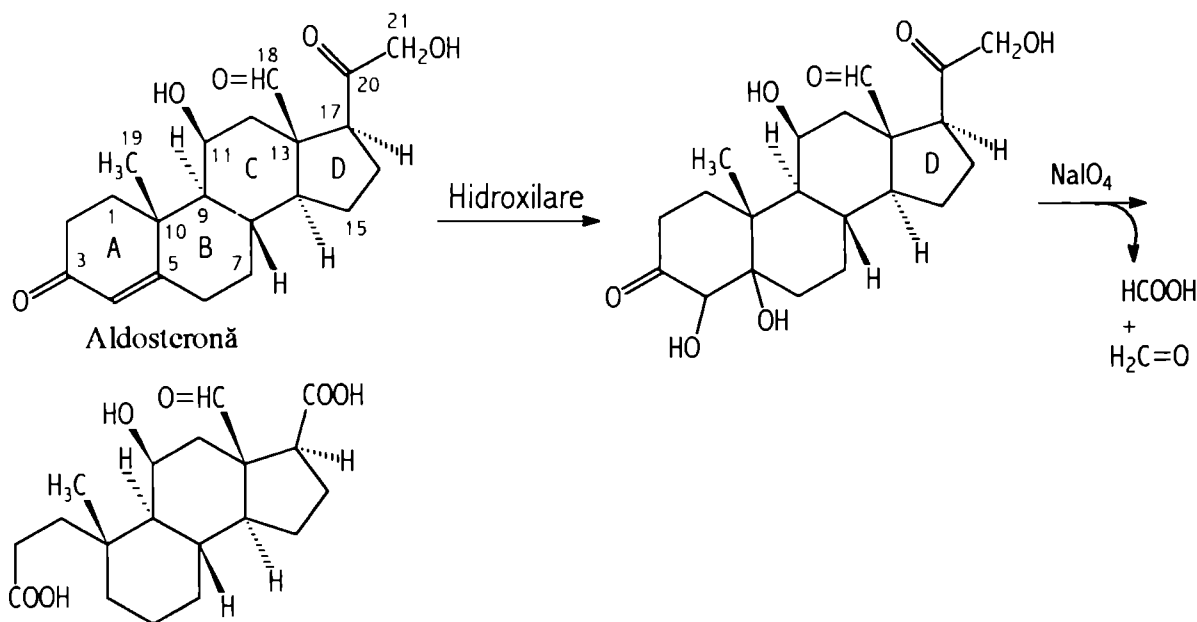


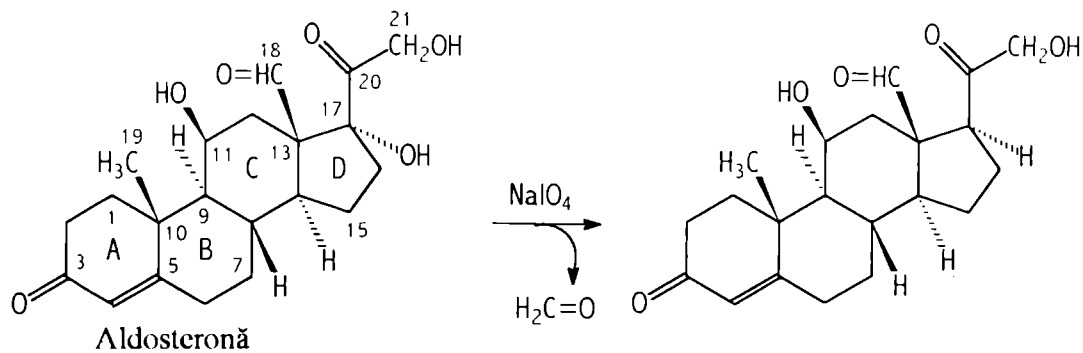
## Oxidarea Corticosteronei poate decurge în două feluri:



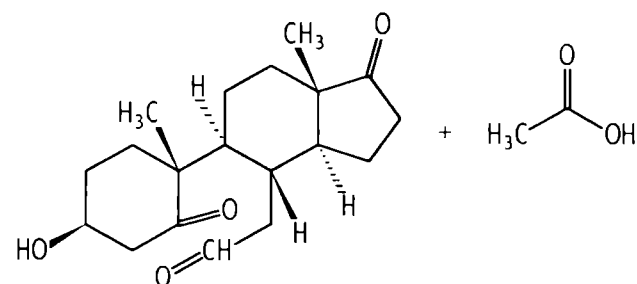
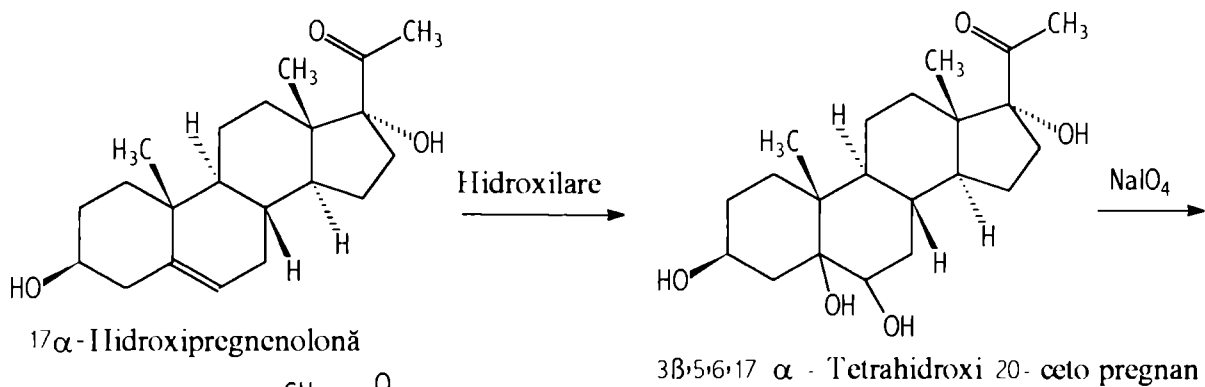


**Oxidarea Aldosteronci poate decurge în două feluri:**

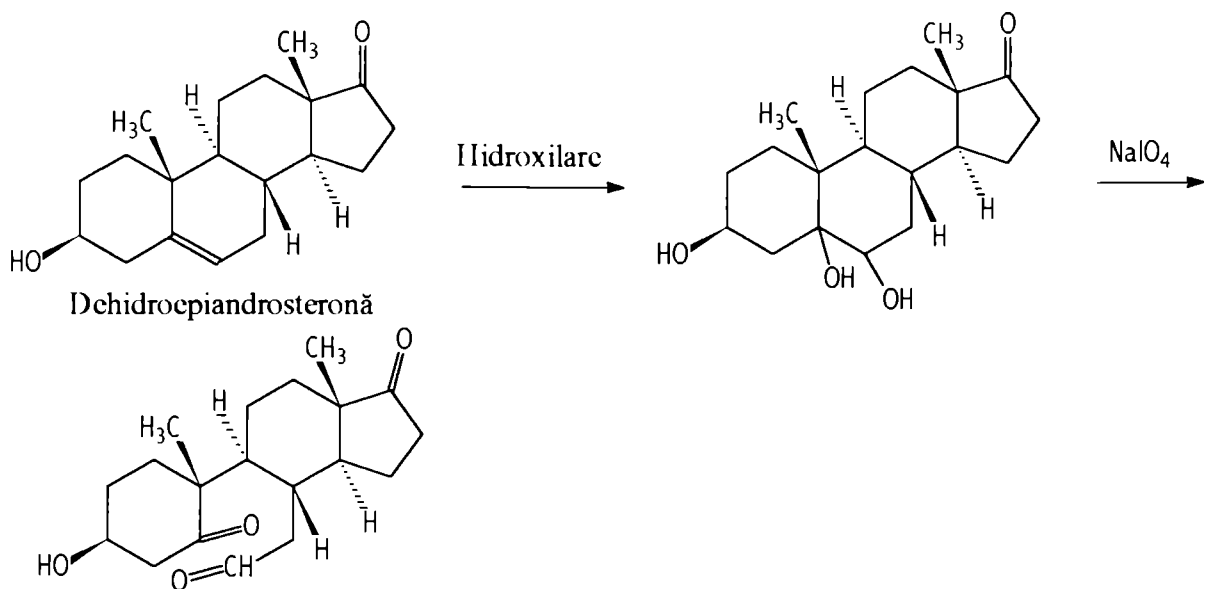




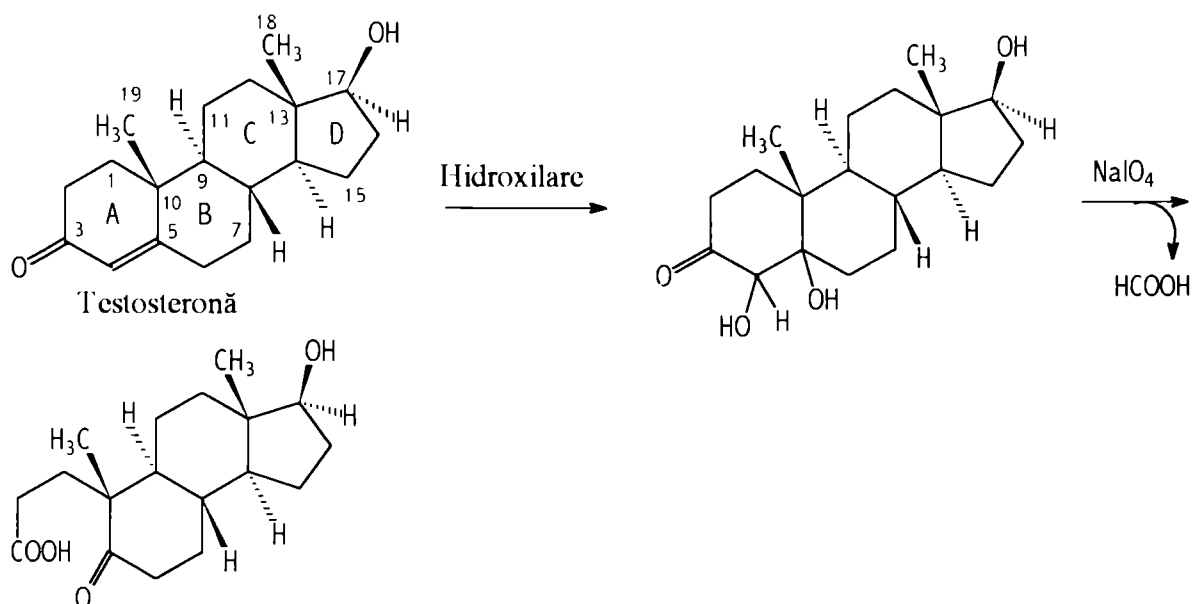
### Oxidarea 17 $\alpha$ -Hidroxipregnenolonei:



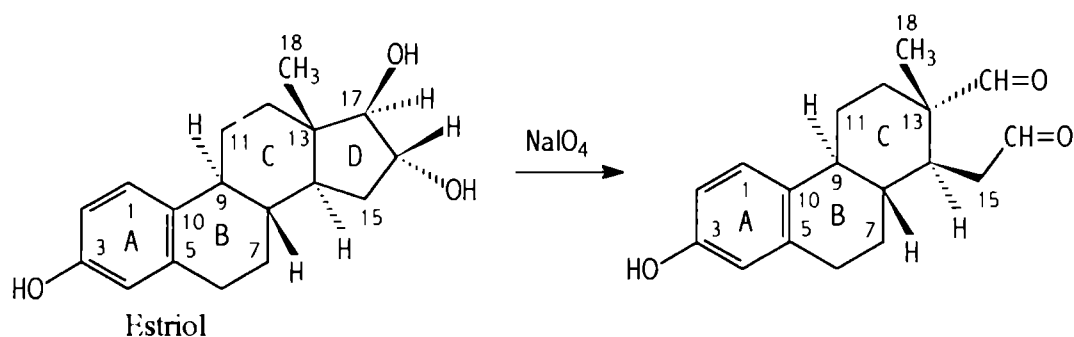
### Oxidarea Dchidroepiandrosteronei:



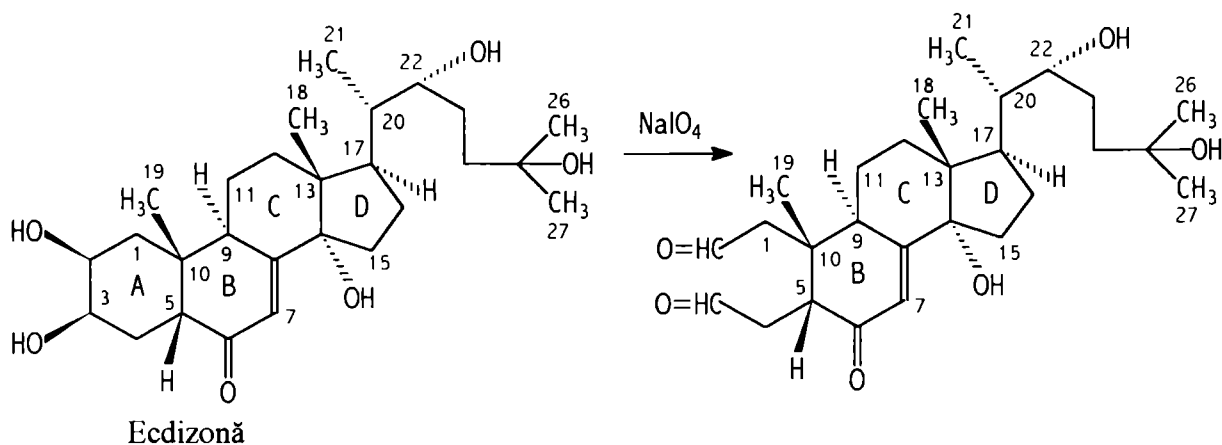
## Oxidarea Testosteronci:



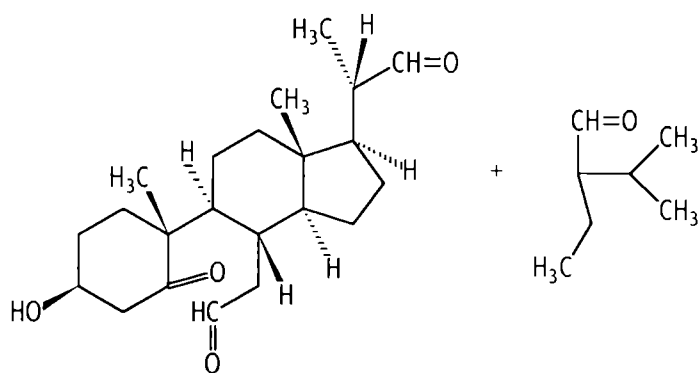
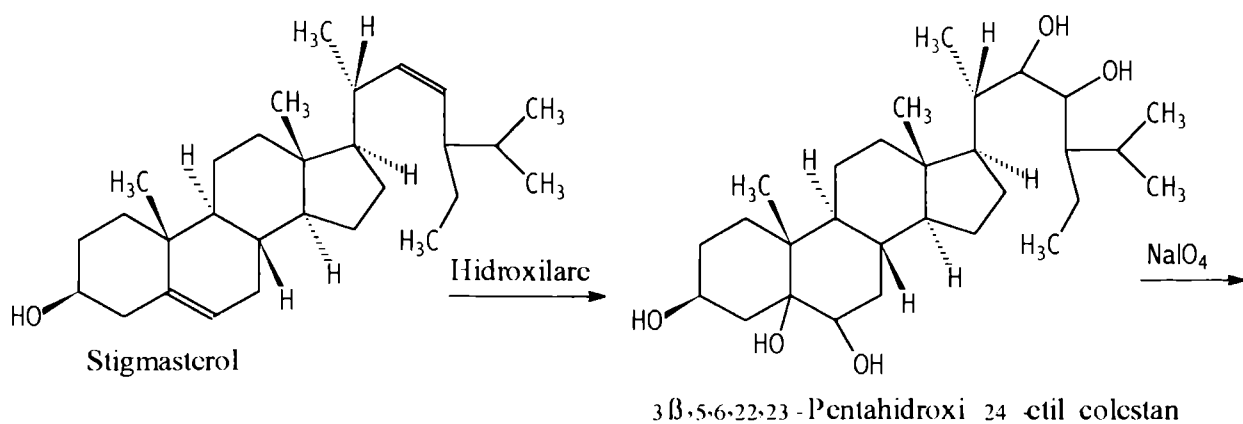
## Oxidarea Estriolului:



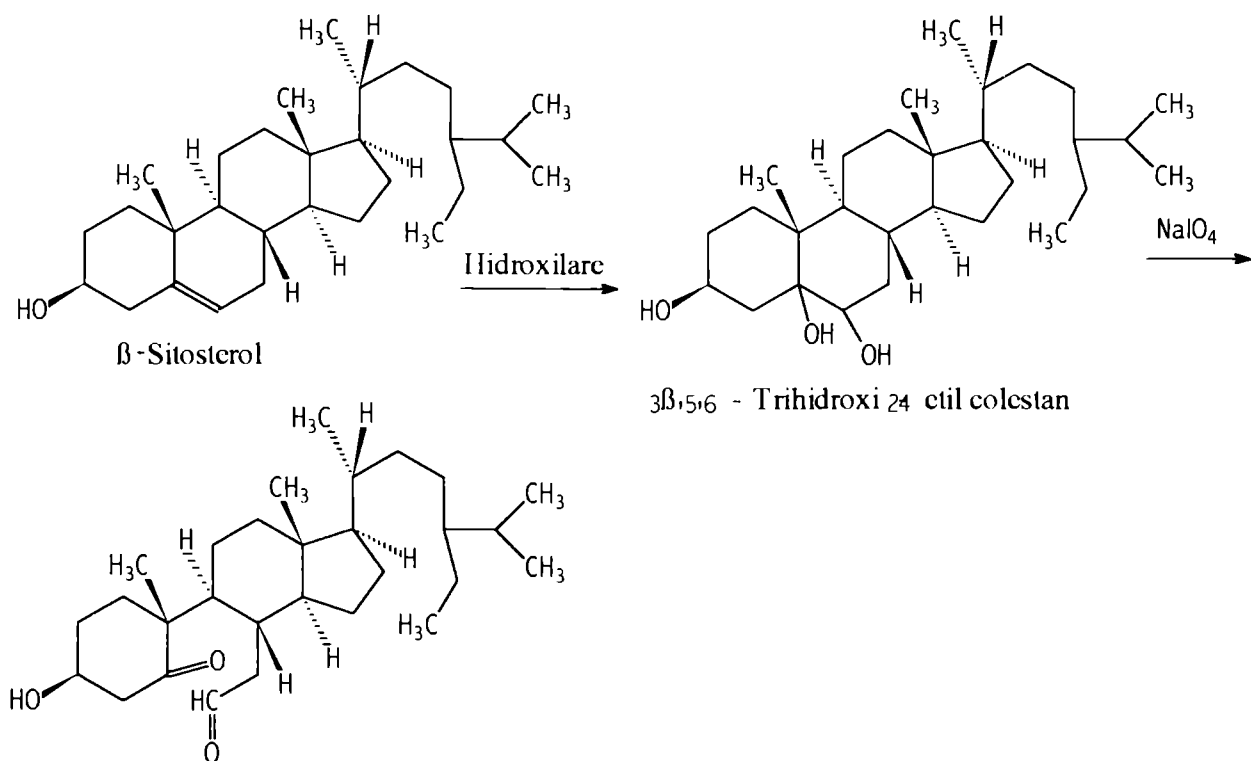
## (e) Oxidarea Ecdizonci:



## (f) Oxidarea Stigmasterolului:



## Oxidarea β-Sitosterolului:

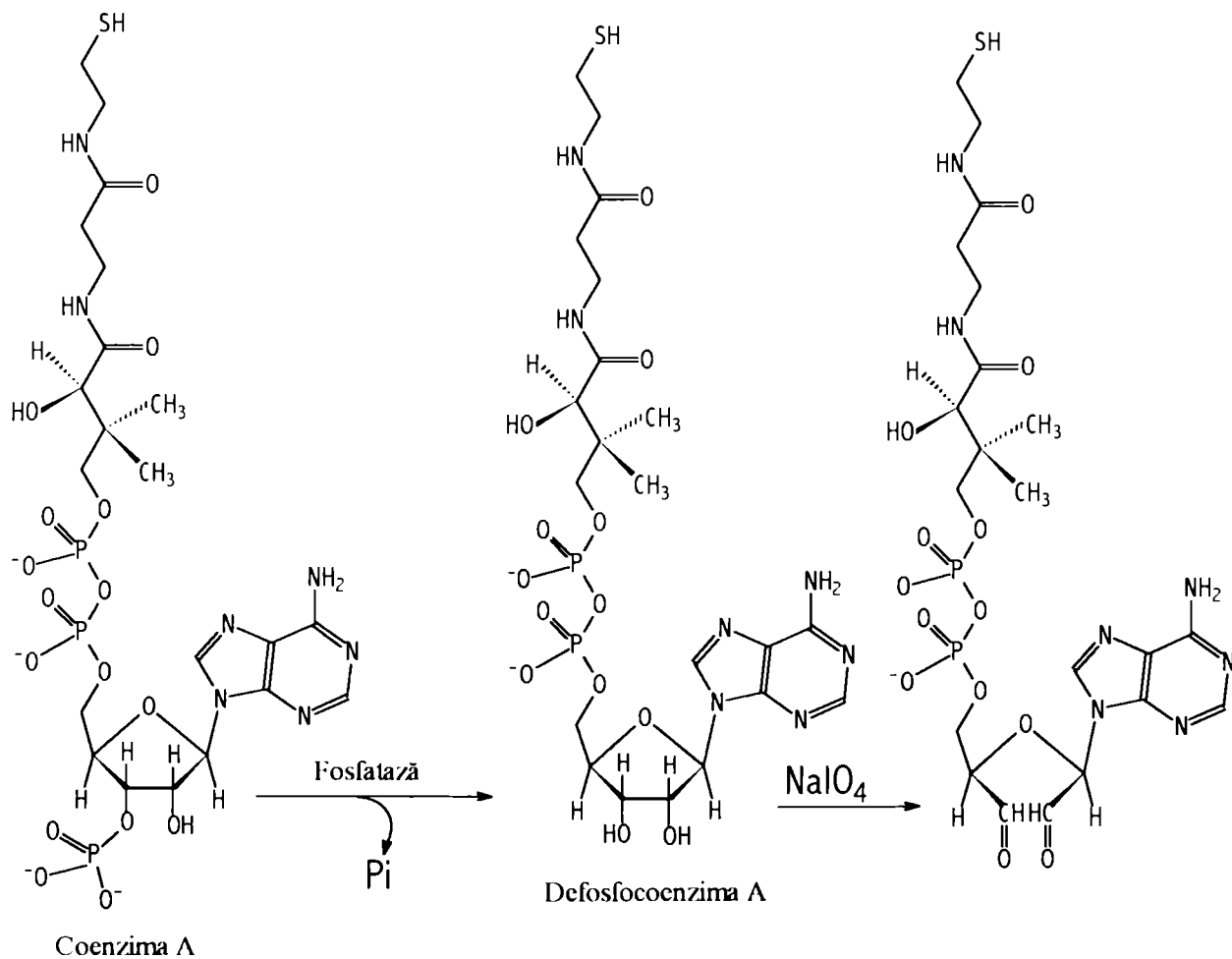


## Cap. 7.Reactivi naturali speciali

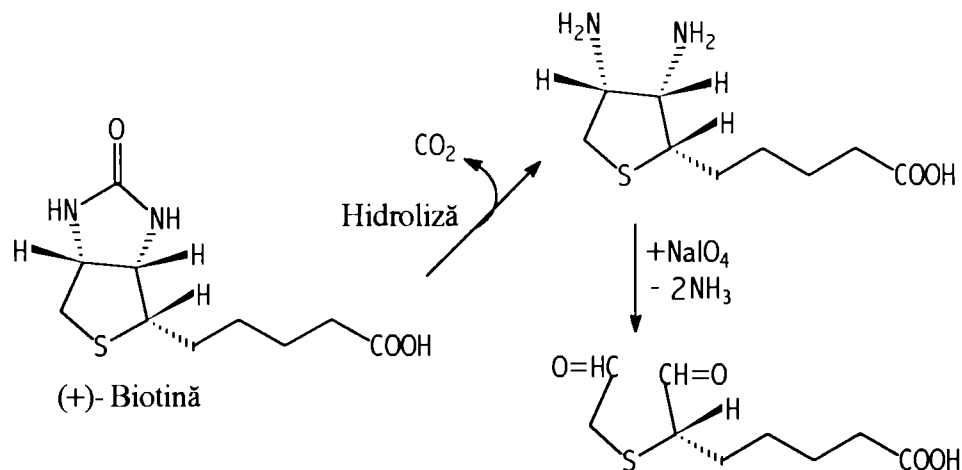
### 7.1.Oxidarea ATP:

Oxidarea ATP decurge similar cu oxidarea AMP (v. Nucleotide).

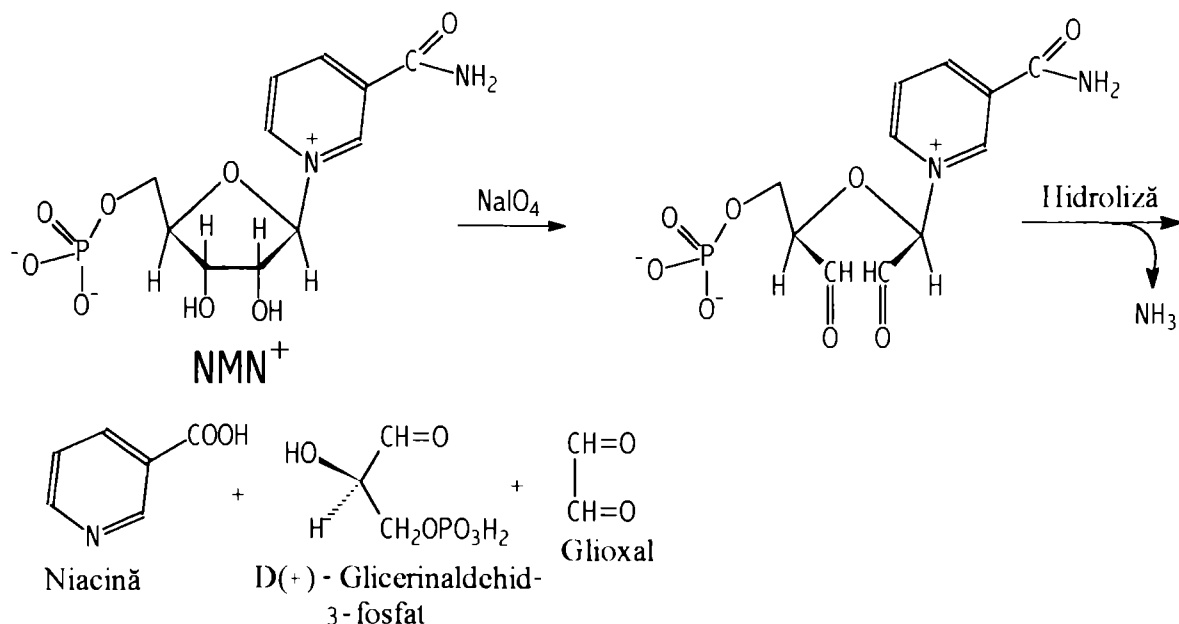
### 7.2.Oxidarea Defosfocoenzimei A:



### 7.3.Oxidarea Biotinei precedată de hidroliză:

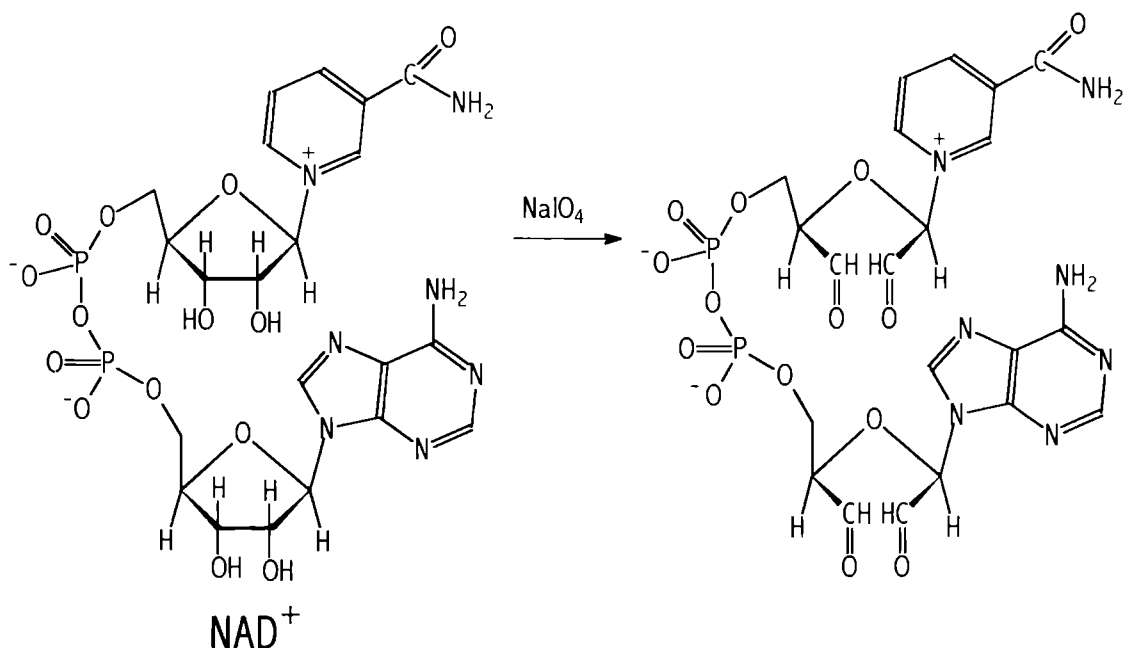


## 7.4.Oxidarea NMN:



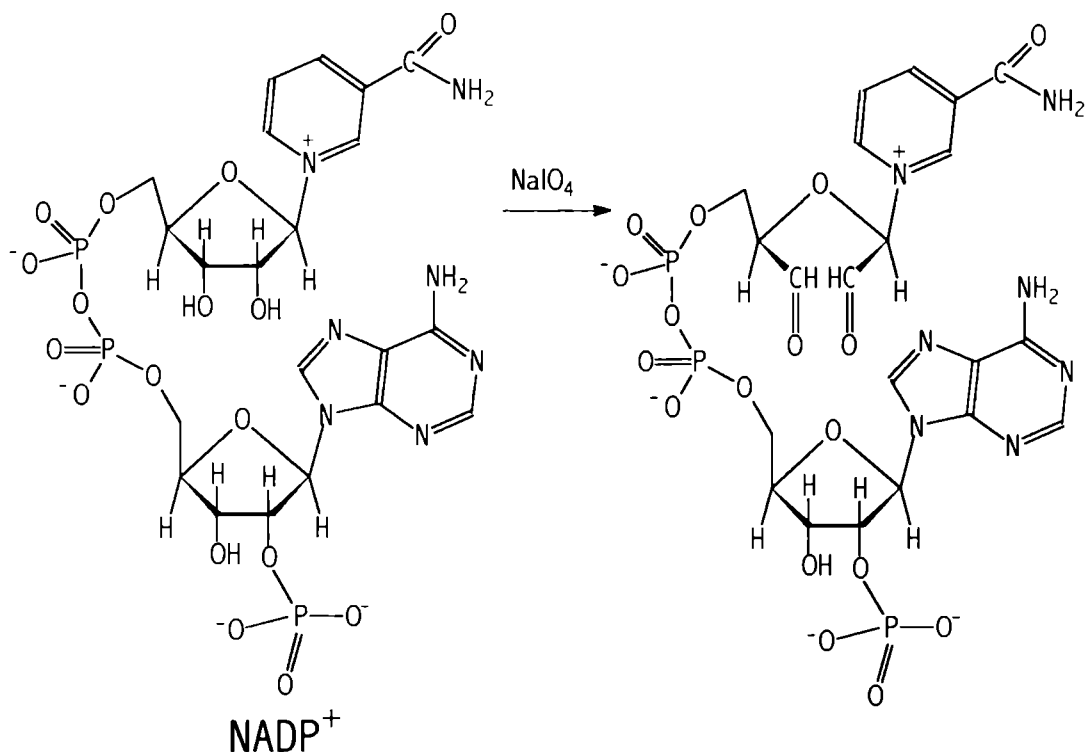
## Oxidarea Niacidamidadenindinucleotidului (NAD, DPN, Cozimază)

**Acțiunea acidului periodic asupra NAD, urmată de hidroliză, duce la următorii produși: niacină, adenină, amoniac, D(+)-glicerinaldehid 3-fosfat, glioxal (v. mai sus oxidarea NMN):**



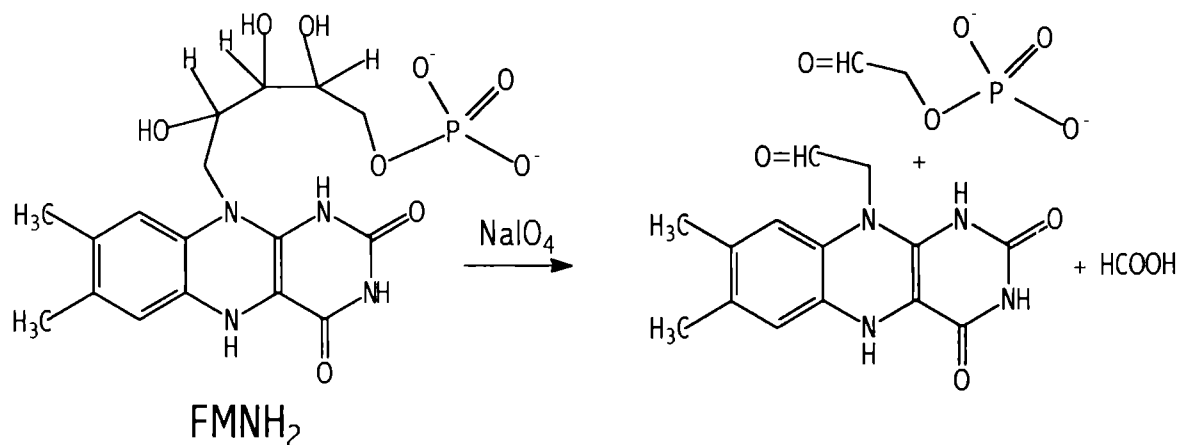
## Oxidarea Niacinamid-Adenin-Dinucleotid-Fosfatului (NADP, TPN, Coferment)

Aceiunea acidului periodic asupra NADP, urmată de hidroliză, duce la următorii produși: niacină, adenină, amoniac, D(1)-glicerinaldehid 3-fosfat, glioxal, D-ribozo 3,5-bisfosfat (v. mai sus oxidarea NMN); se observă, în comparație cu oxidarea NAD, că o moleculă de D-riboză nu este afectată de acidul periodic:



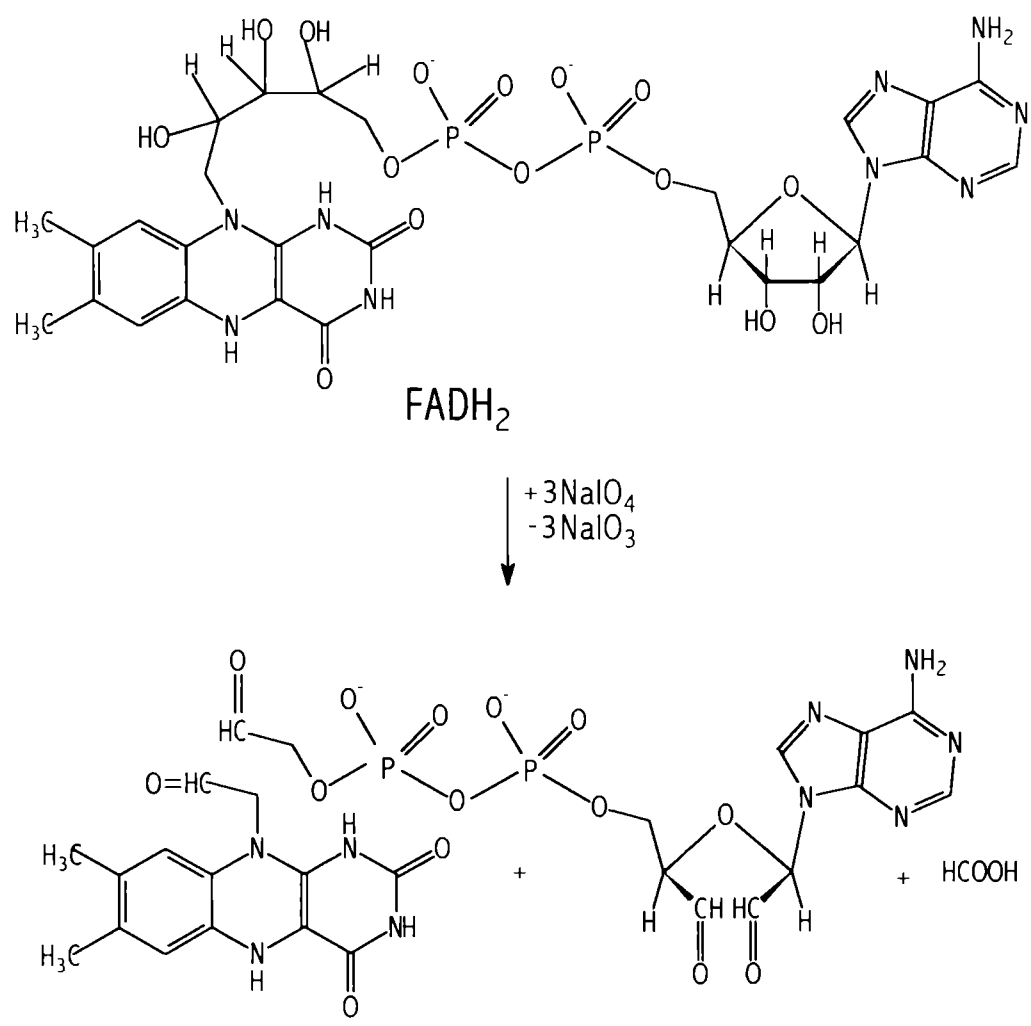
## 7.5.Oxidarea Flavin-Mononucleotidului (FMN)

Reacția Malaprade asupra FMN produce un derivat al lumiflavinei (formil-lumiflavină), acid formic și ester fosfat al alchidei glicolice:



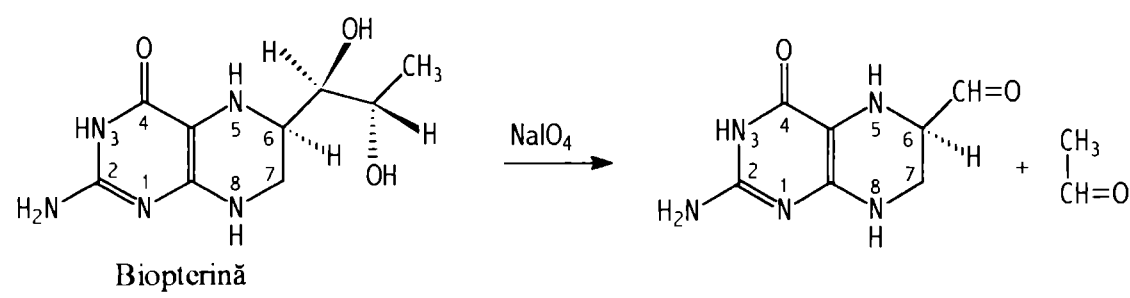
**Oxidarea Flavin-Adenin-Dinucleotidului (FAD)**

Oxidarea Malaprade a flavin-adenin-dinucleotidului (FAD) duce la distrugerea restului de ribitol și a restului de D-riboză, astfel că hidroliza duce la următorii produși: formil-lumi flavină, esterul fosfat al aldehidei glicolice, D-glicerinaldehid 5-fosfat, glioxal și adenină:

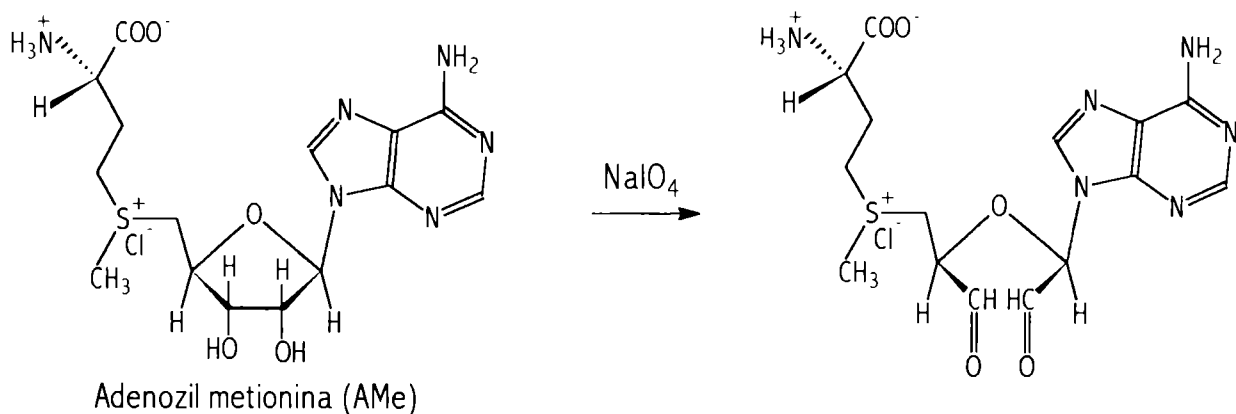


**7.6.Oxidarea Biopterinei**

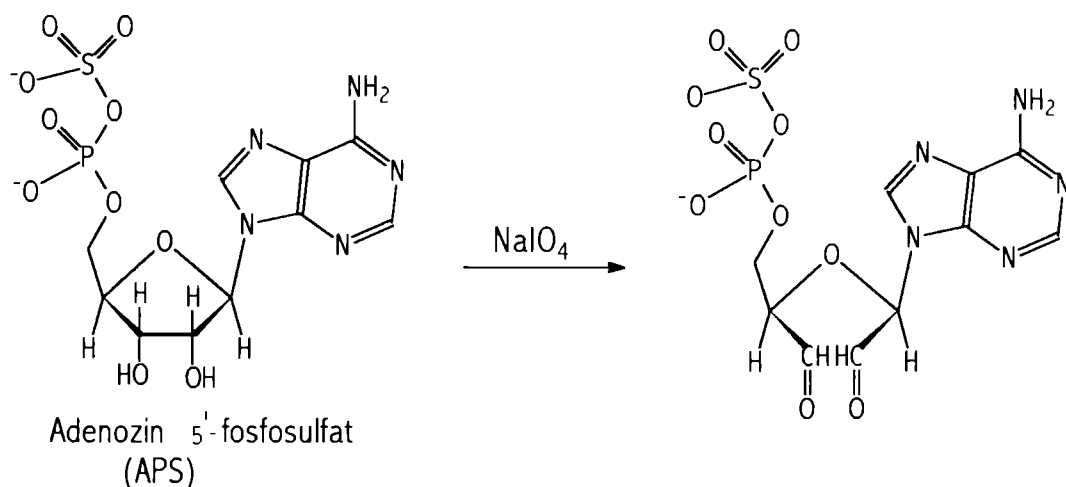
Oxidarea biopterinei are loc în catena laterală, obținându-se doi compuși carbonilici:



## 7.7. Oxidarea Adenozil-Metioninei

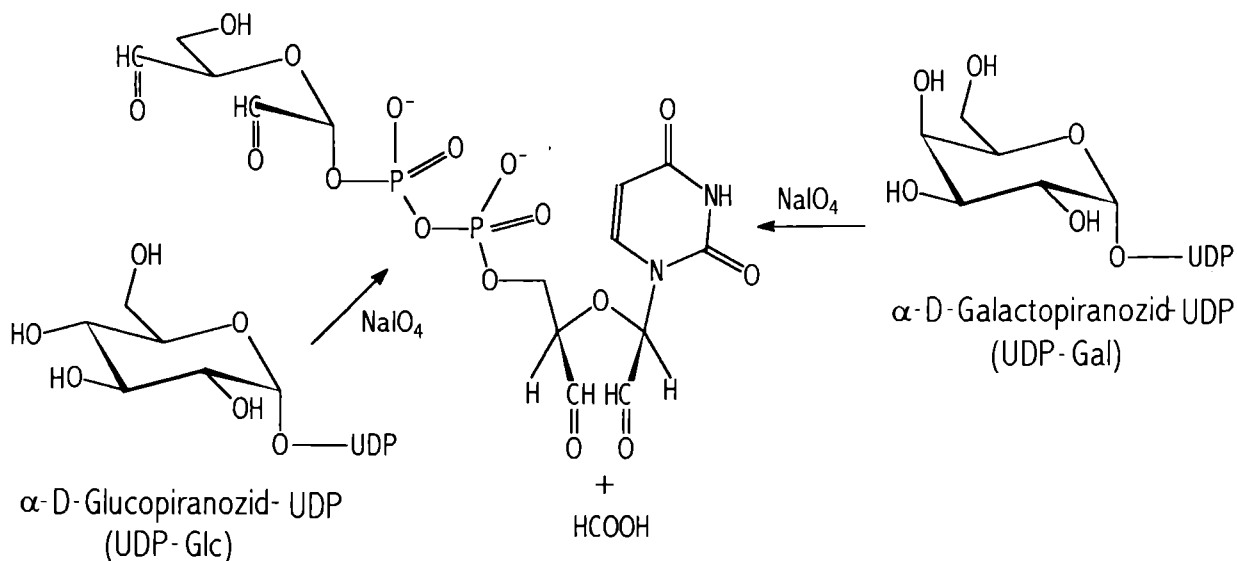


## Oxidarea Adenozin 5'-Fosfosulfatului



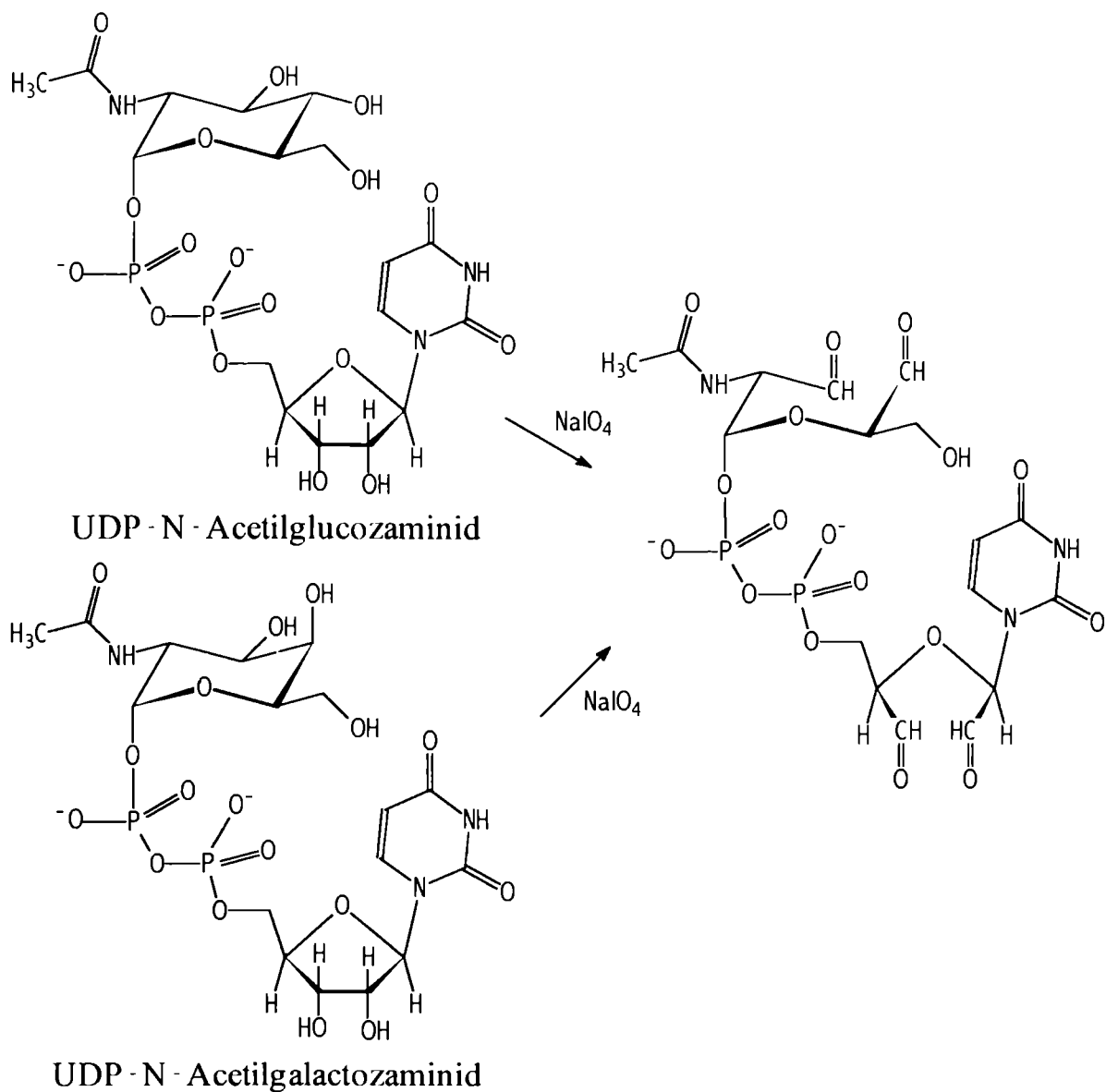
## 7.8. Oxidarea UDP-Galactopiranozidului și UDP-Glucopiranozidului:

Oxidarea UDP-Gal și UDP-Glc duce la același produs de reacție întrucât dispare din moleculă fragmentul care diferențiază cele două glucide:

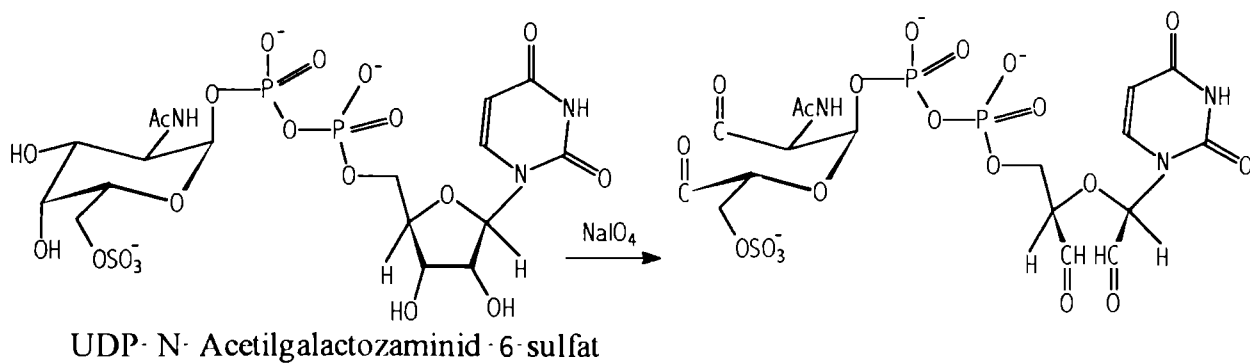


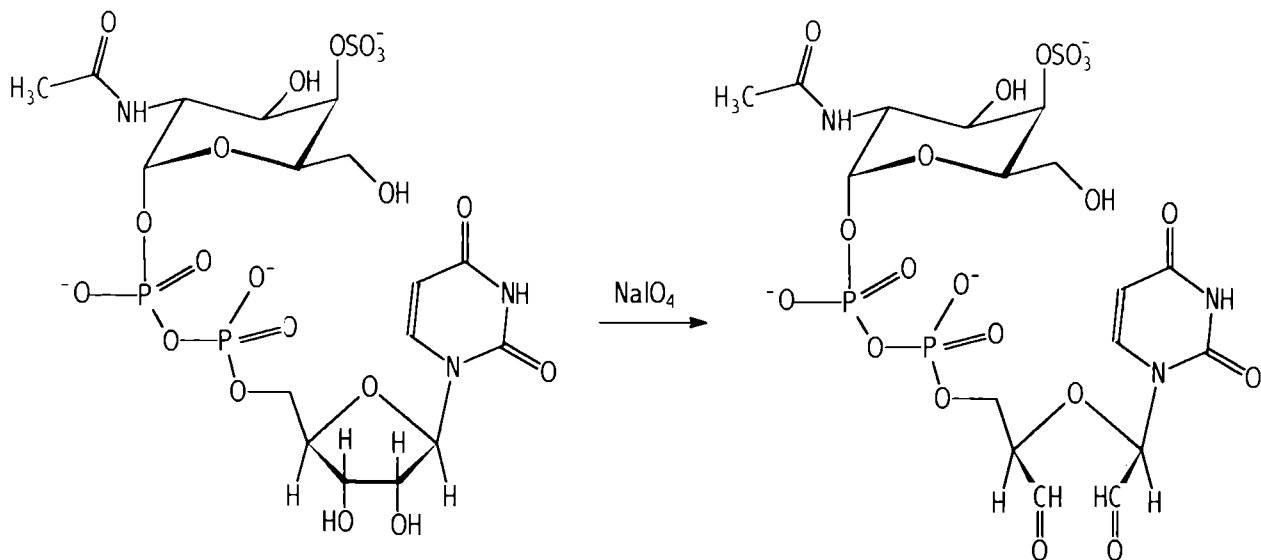
### 7.9.Oxidarea UDP-N-Acetilglucozaminidului și UDP-N-Acetilgalactozaminidului:

Cei doi compuși duc prin oxidare Malaprade la același produs:



### 7.10.Oxidarea UDP-N-Acetilgalactozaminid 6-sulfatului și a UDP-N-Acetilgalactozaminid 4-sulfatului:

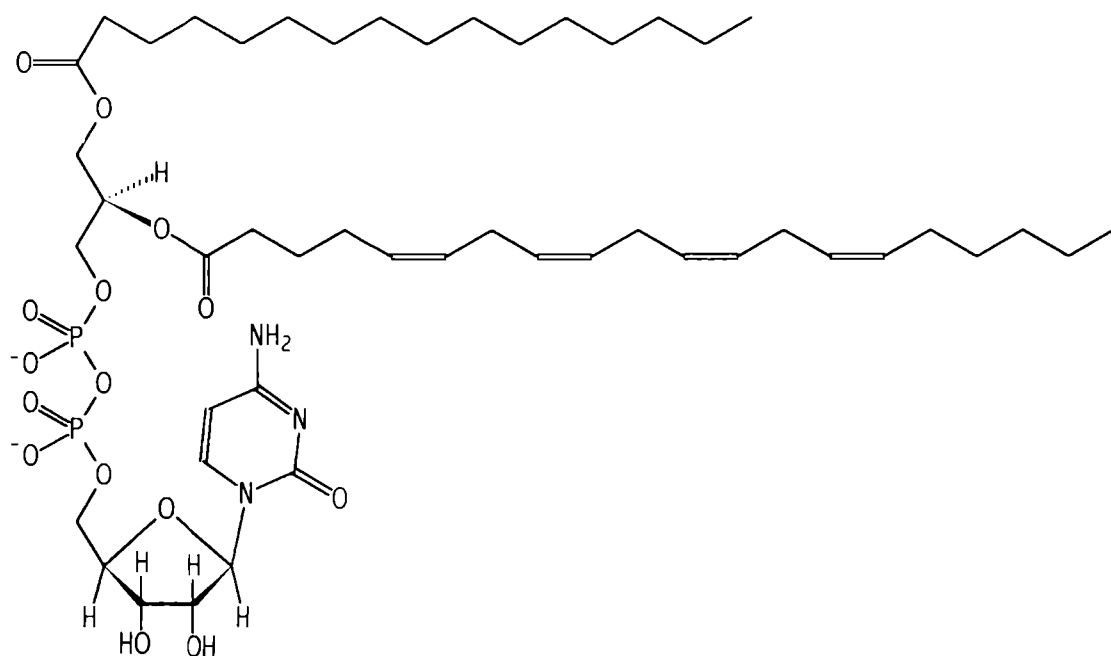




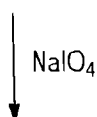
UDP - N - Acetilgalactozaminid 4 - sulfat

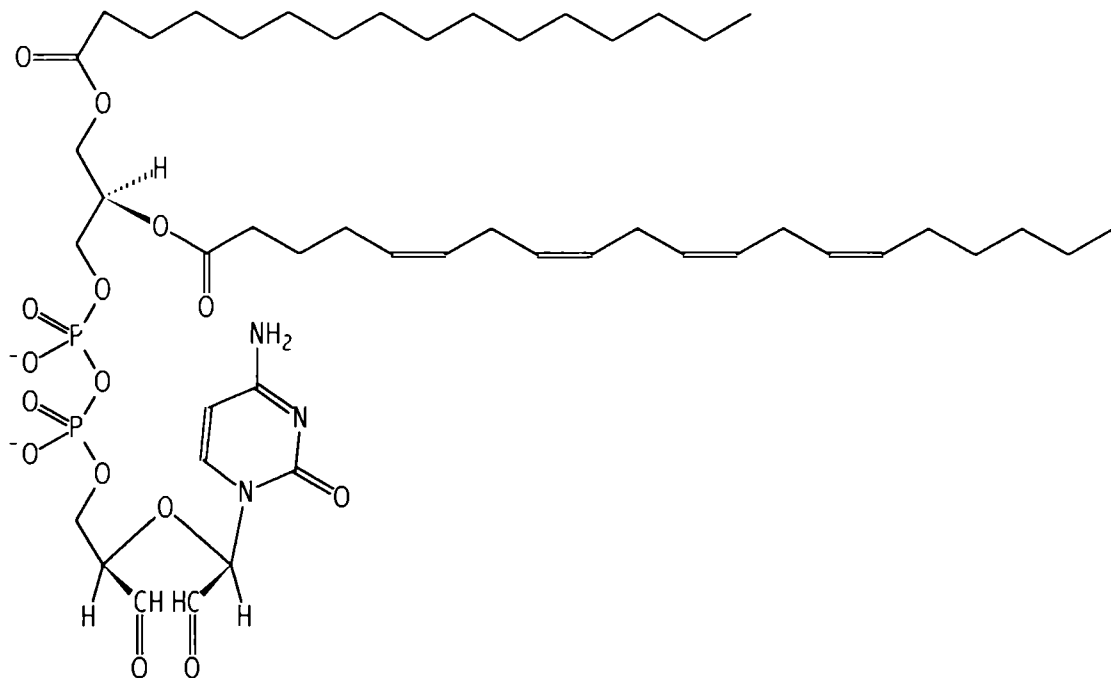
### 7.11.Oxidarea UDP-Diacilglicerolului (UDP-DAG)

**Oxidarea UDP-DAG (sau UMP-fosfatidatului) duce la distrugerea restului de D-riboză:**



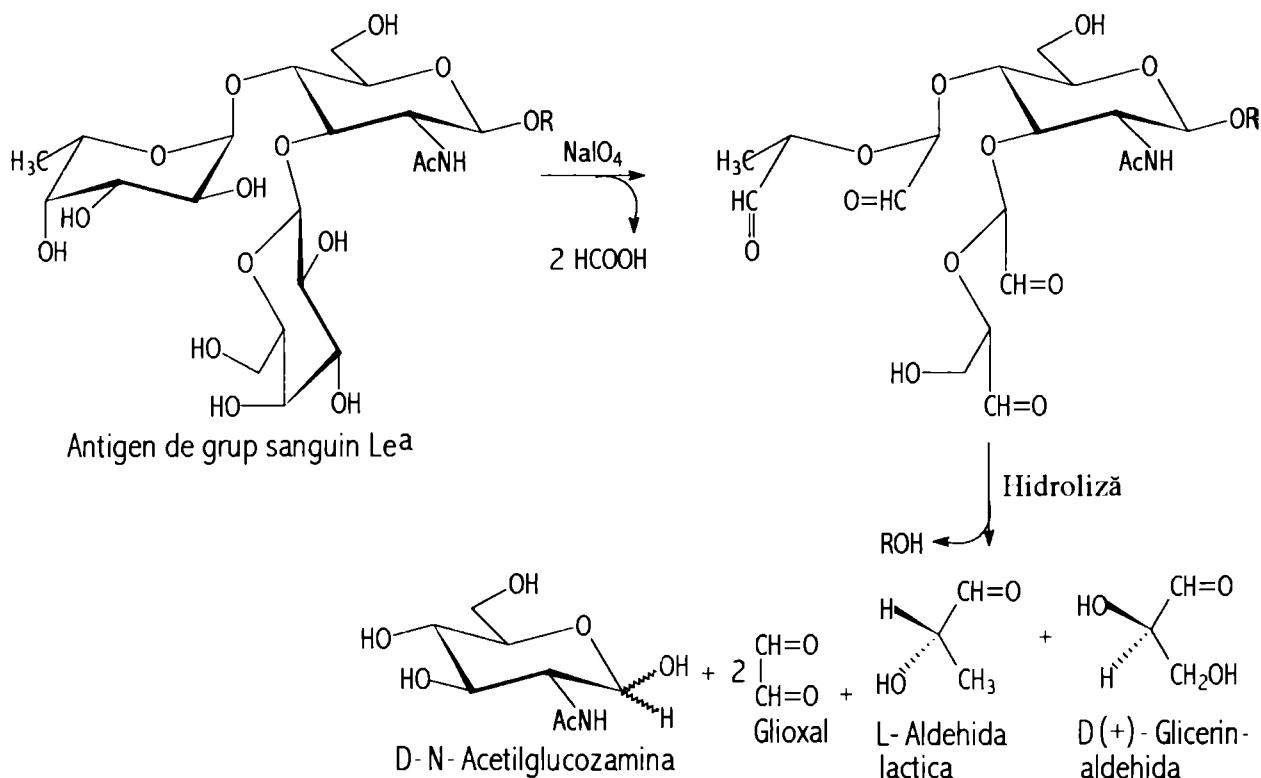
Citidindifosfat - diacilglicerol(CDP - DAG)



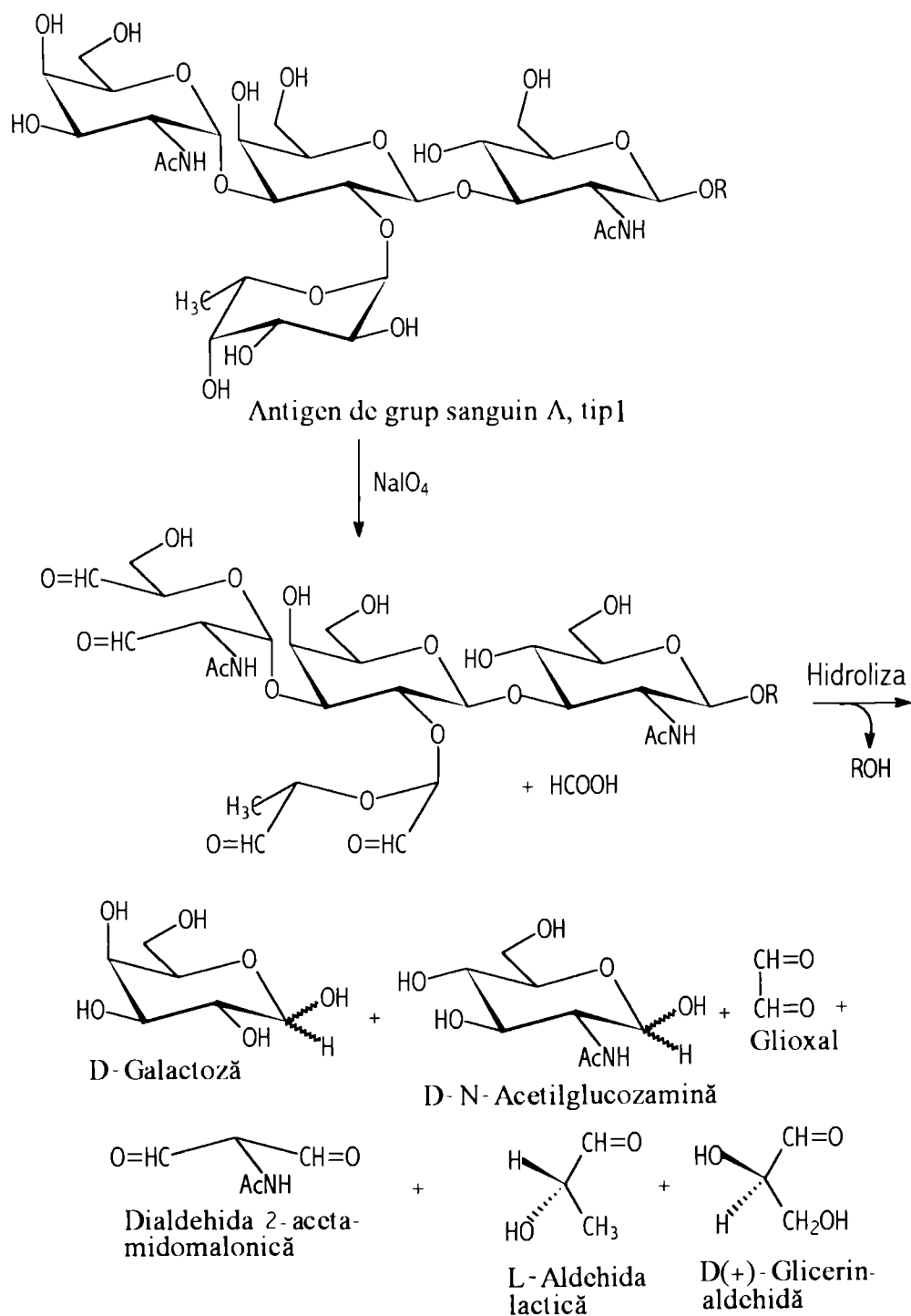


## Cap.9. Oligoglucide cu activități de grup sanguin

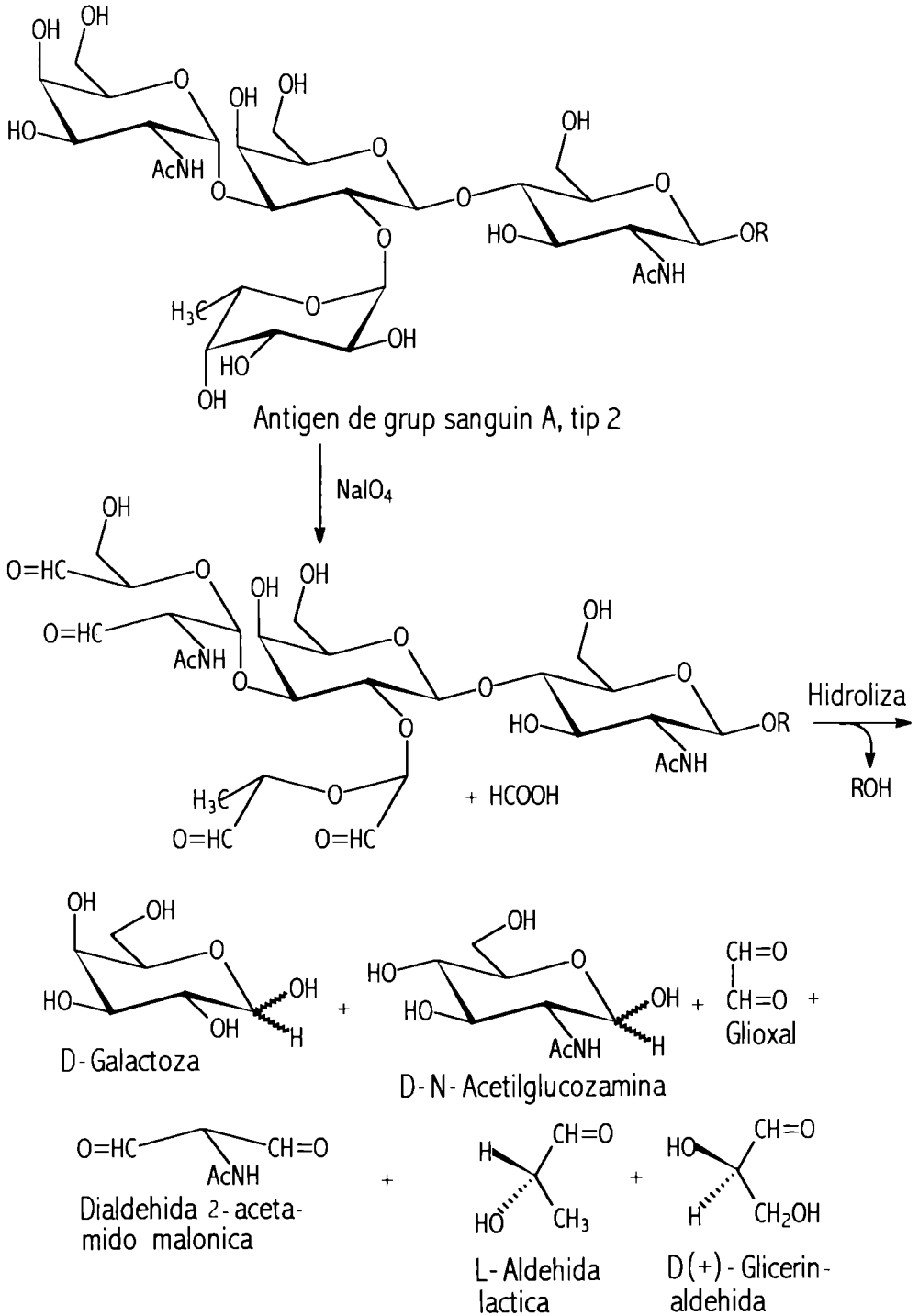
### 9.1. (a) Oxidarea cu acid periodic a antigenului de grup sanguin Le<sup>a</sup>:



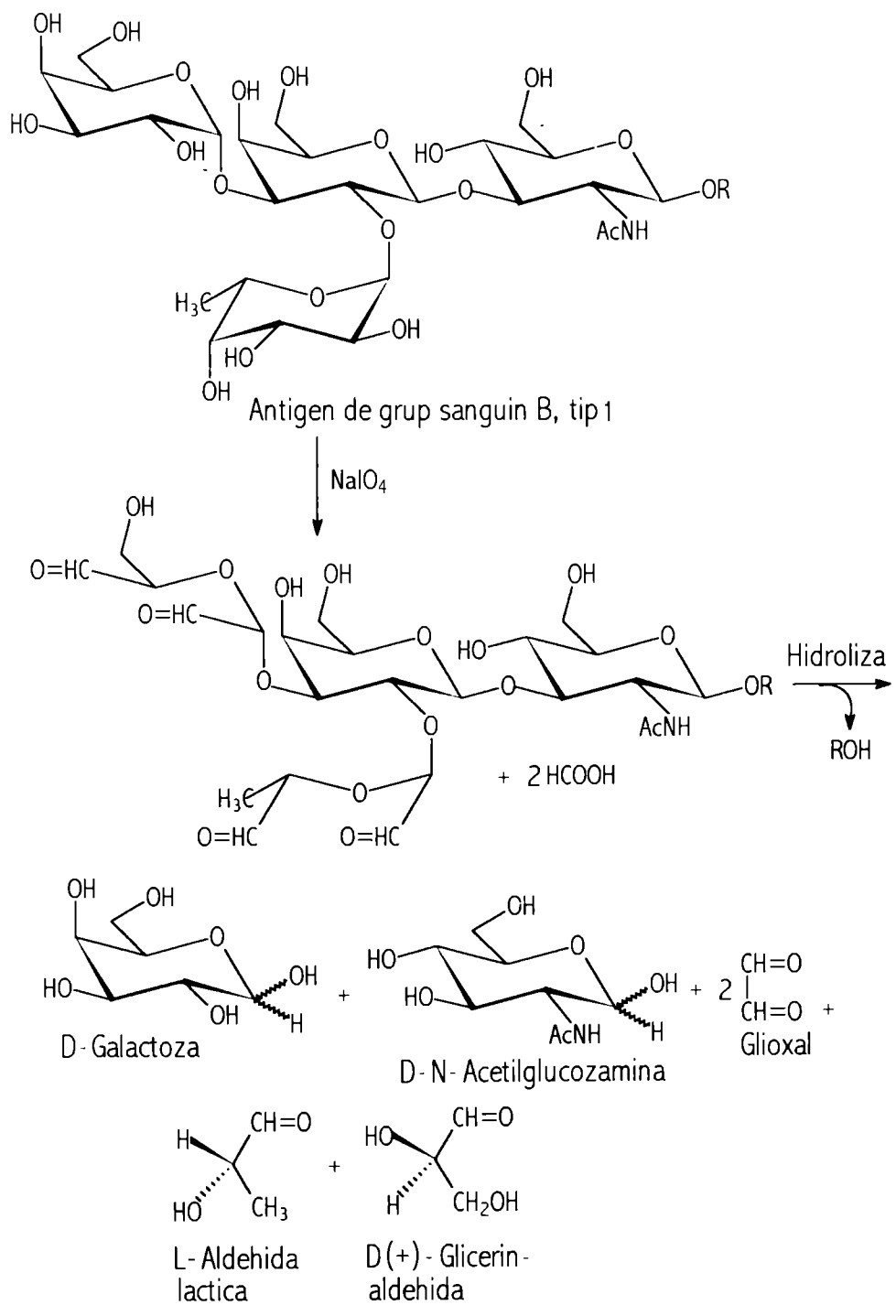
**(b) Oxidarea antigenilor de grup sanguin A, tip 1:**



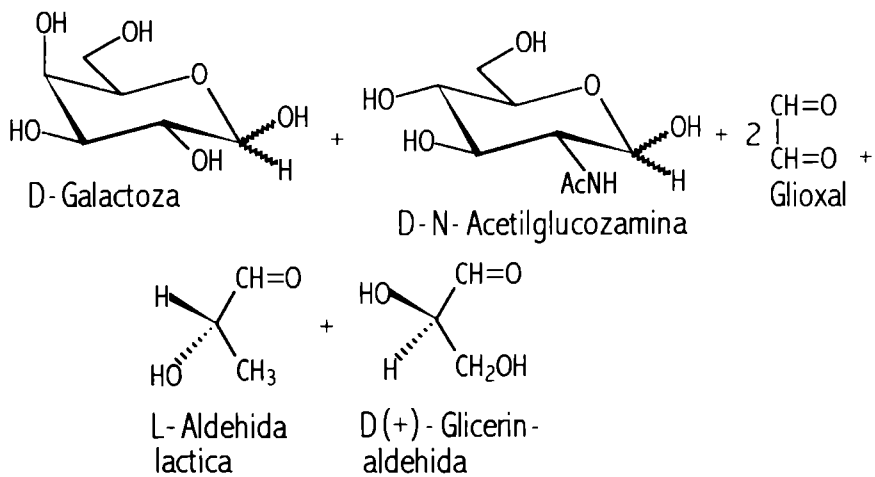
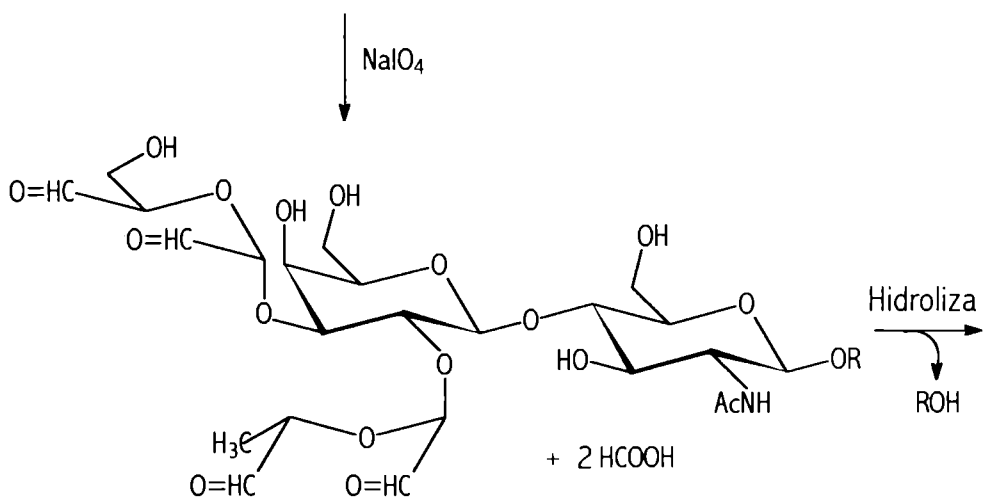
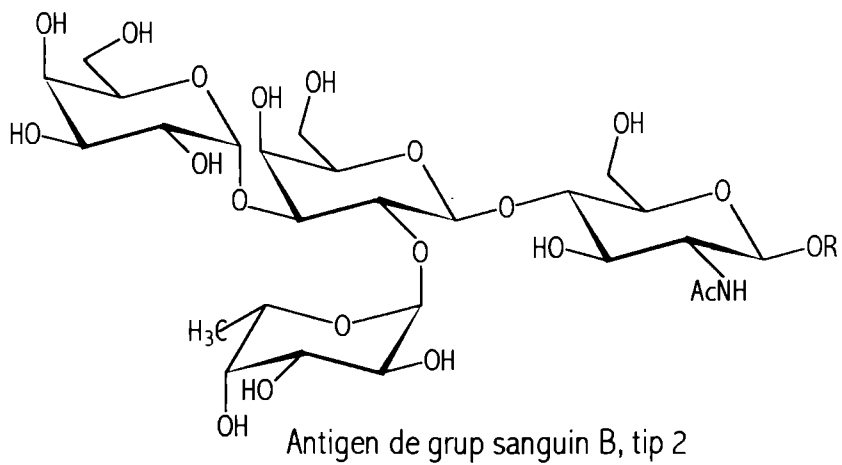
(c) Oxidarea antigenilor de grup sanguin A, tip 2:



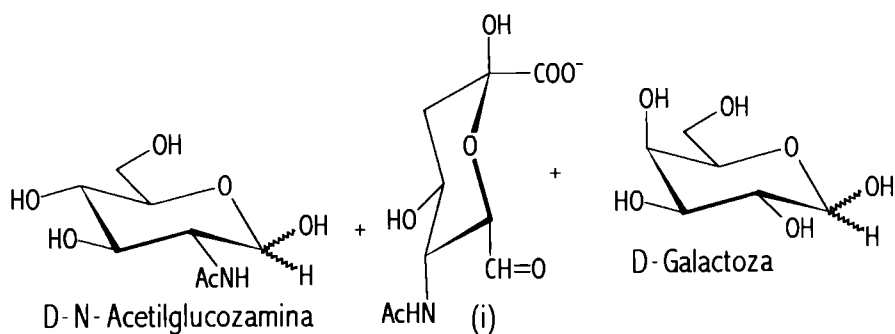
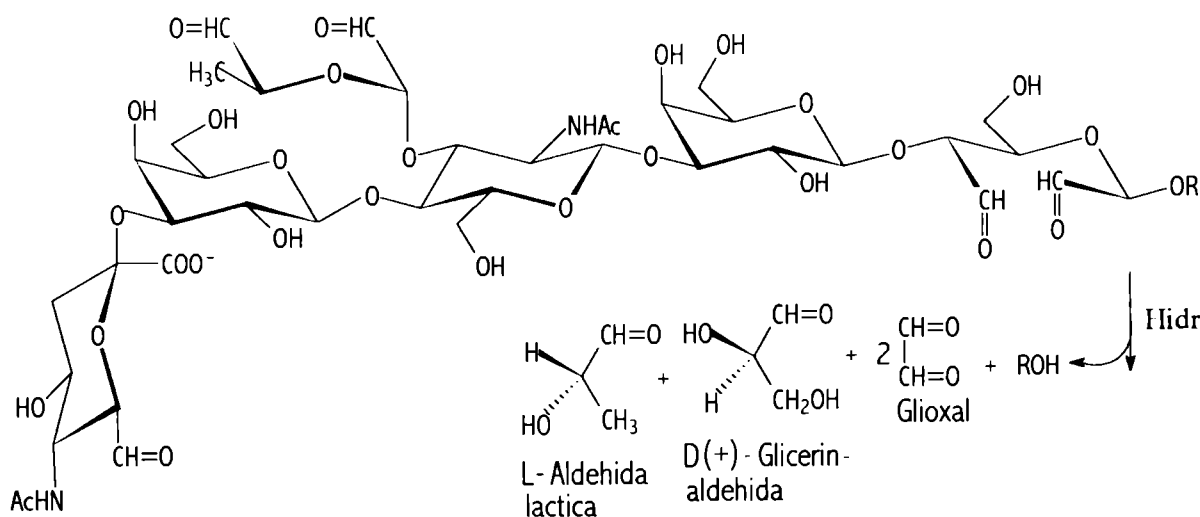
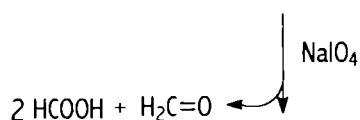
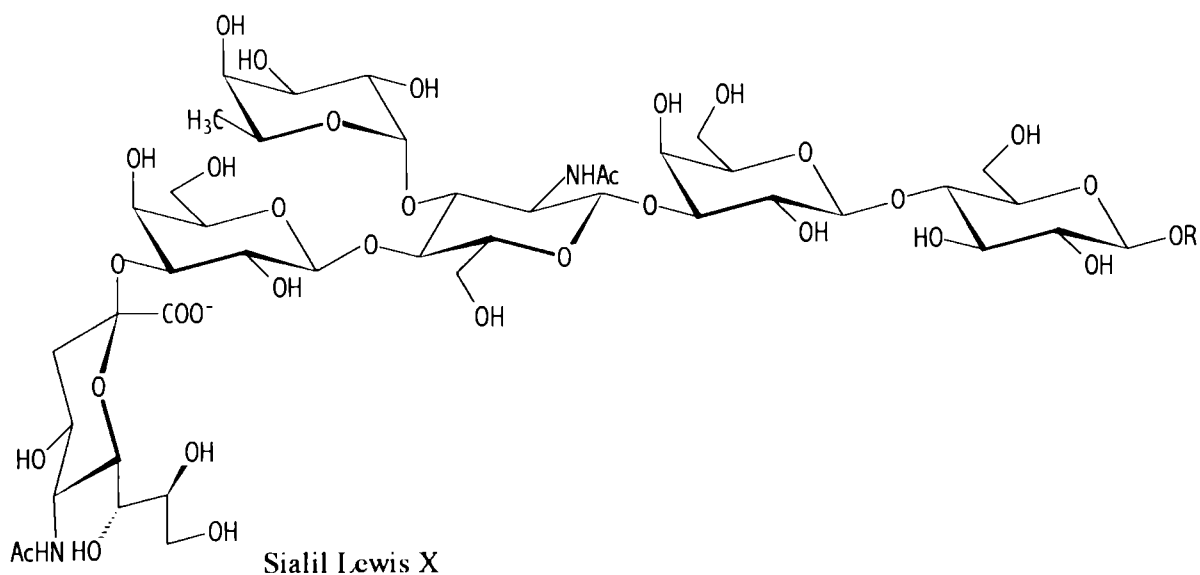
(d) Oxidarea antigenilor de grup sanguin B, tip 1:



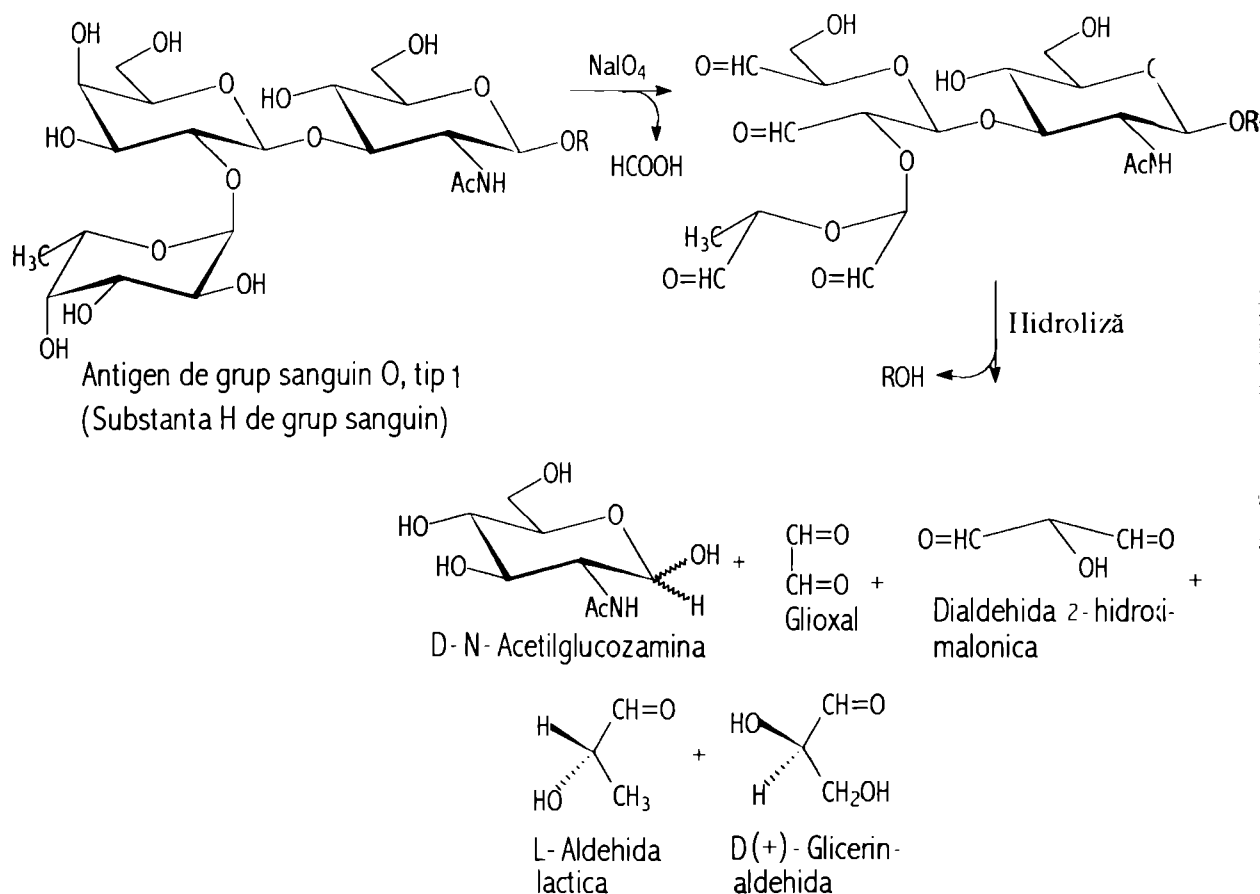
**(c) Oxidarea antigenilor de grup sanguin B, tip 2:**



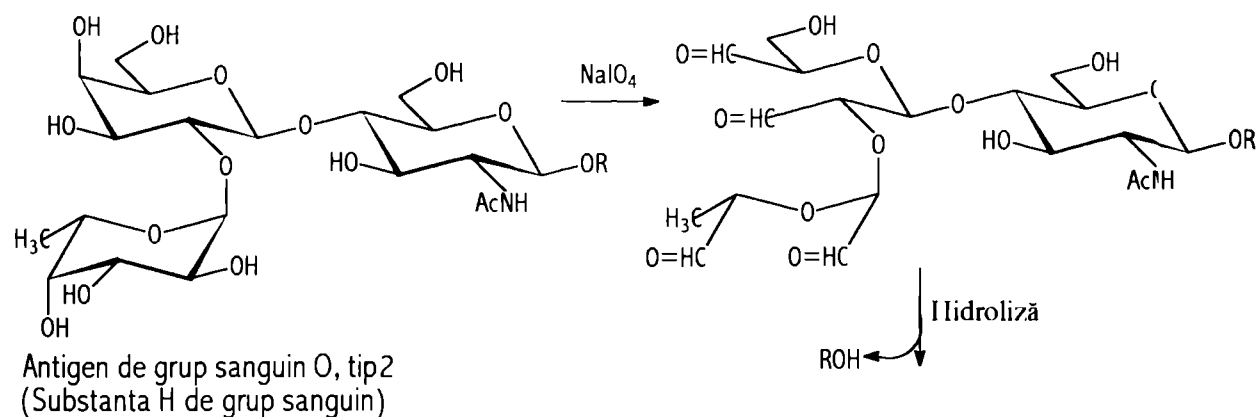
**(f) Oxidarea antigenului sanguin de tip sialil Lewis<sup>X</sup>:**

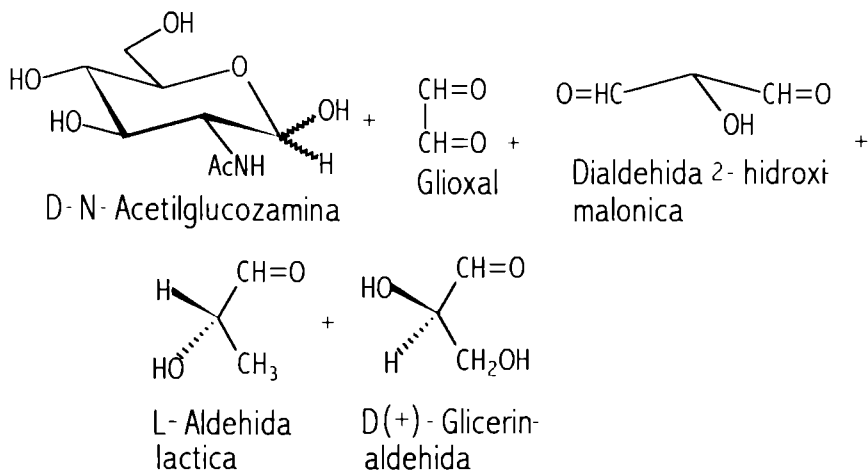


**(g) Oxidarea antigenului de grup sanguin O, tip 1 (substanța H de grup sanguin):**

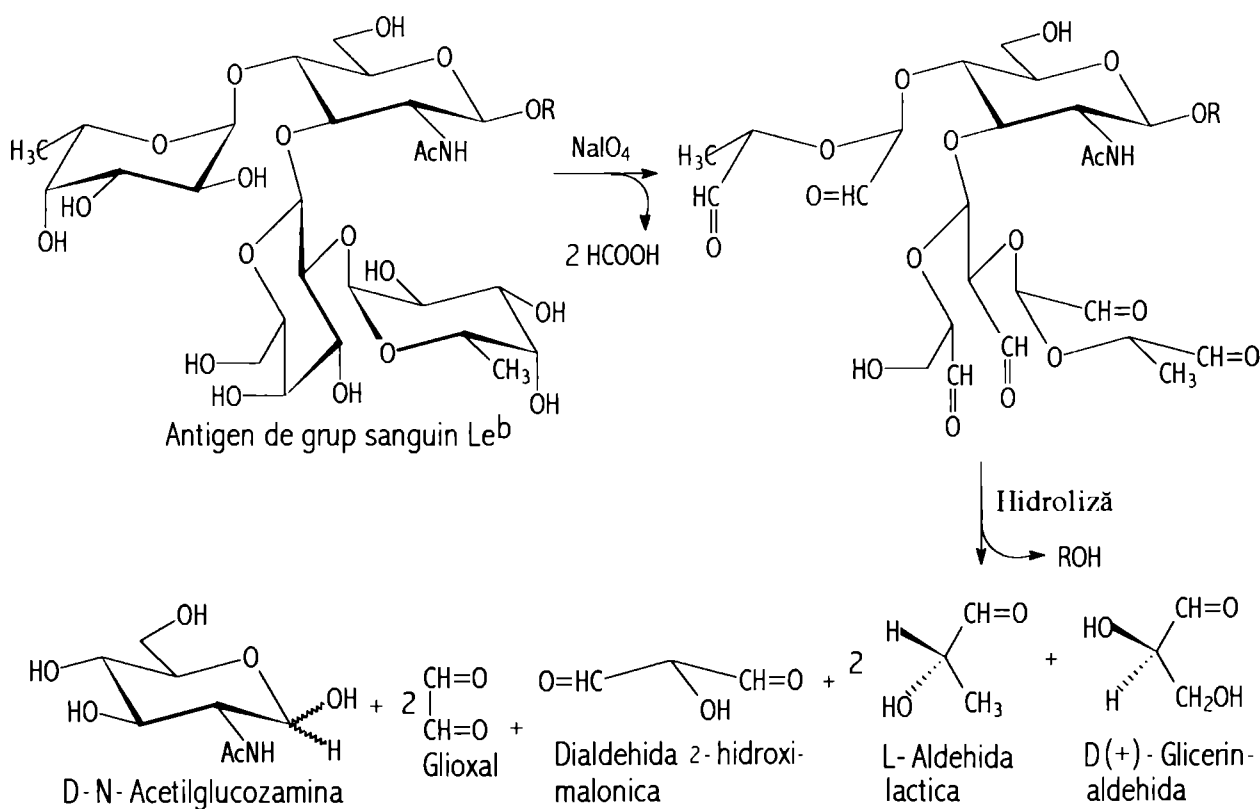


**(h) Oxidarea antigenului de grup sanguin O, tip 2 (substanța H de grup sanguin):**

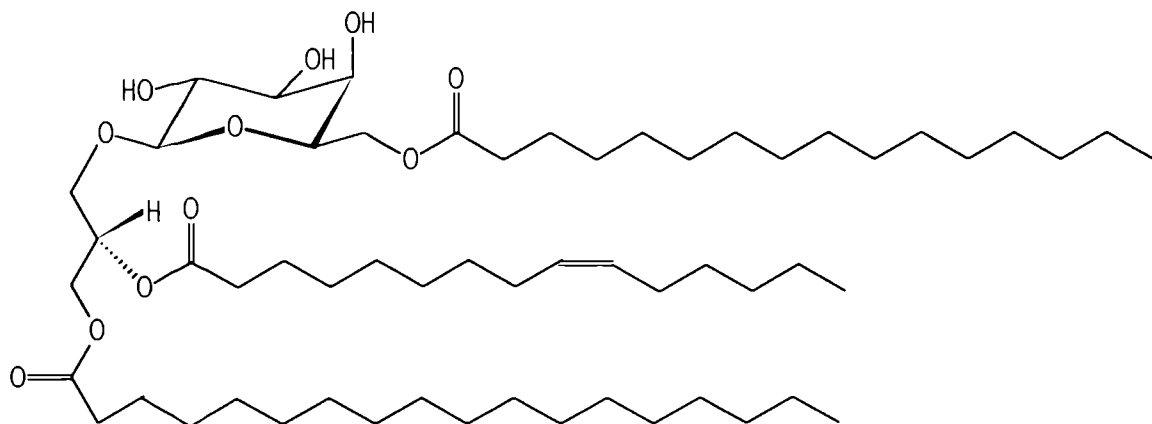




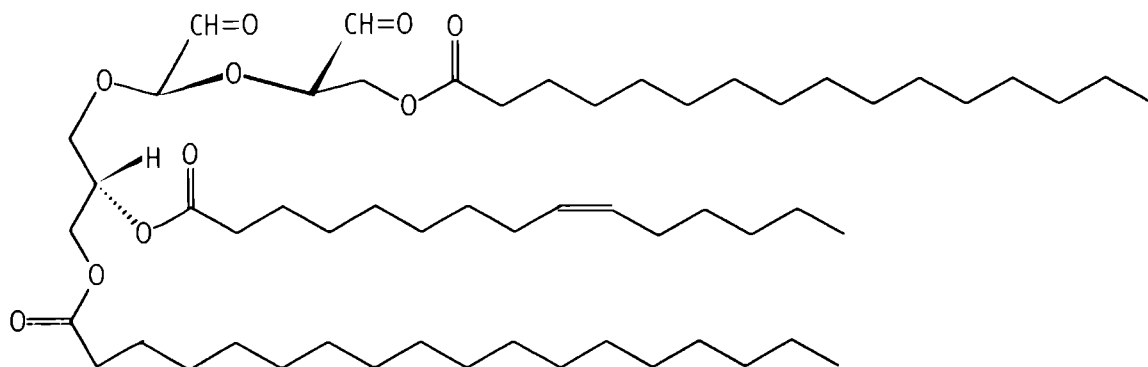
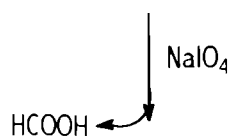
**(i) Oxidarea antigenului de grup sanguin Le<sup>b</sup>:**



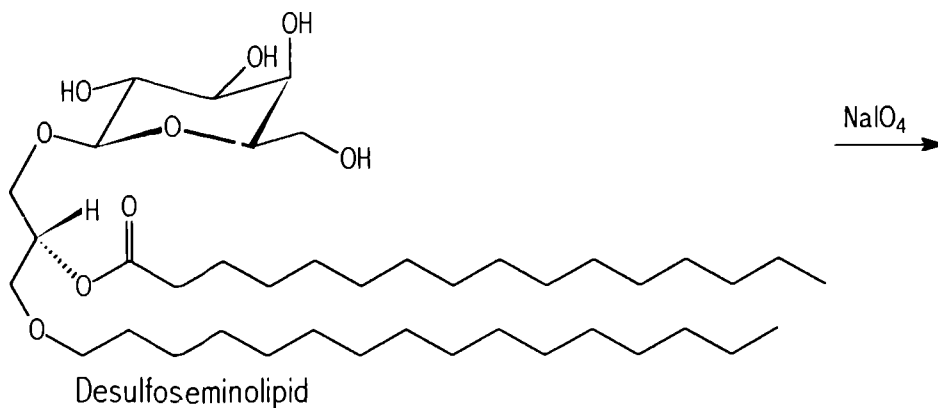
**Cap 10. Glicoglicerolipide neutre, glicoglicerolipide acilate, glicoglicerolipide acide**  
**(a) Reacția Malaprade pentru sn 1,2-diacil 3-(6-O-acil-β-D-galactopiranozil)glicerol:**

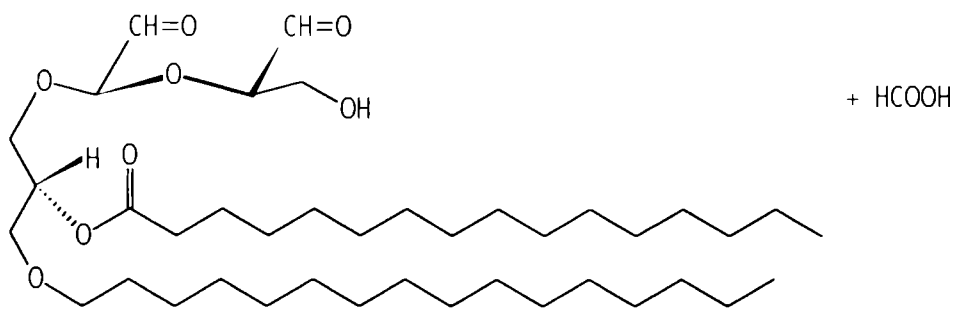


sn 1,2 - Diacil 3 - (6 - O - acil - β - D - galactopiranozil)glicerol

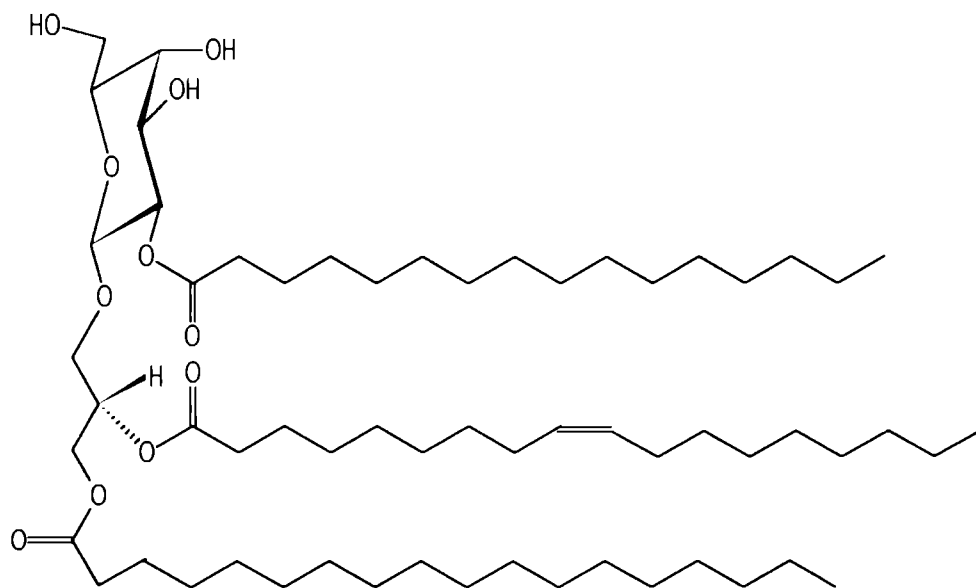


**(b) Oxidarea desulfoseminolipidului:**

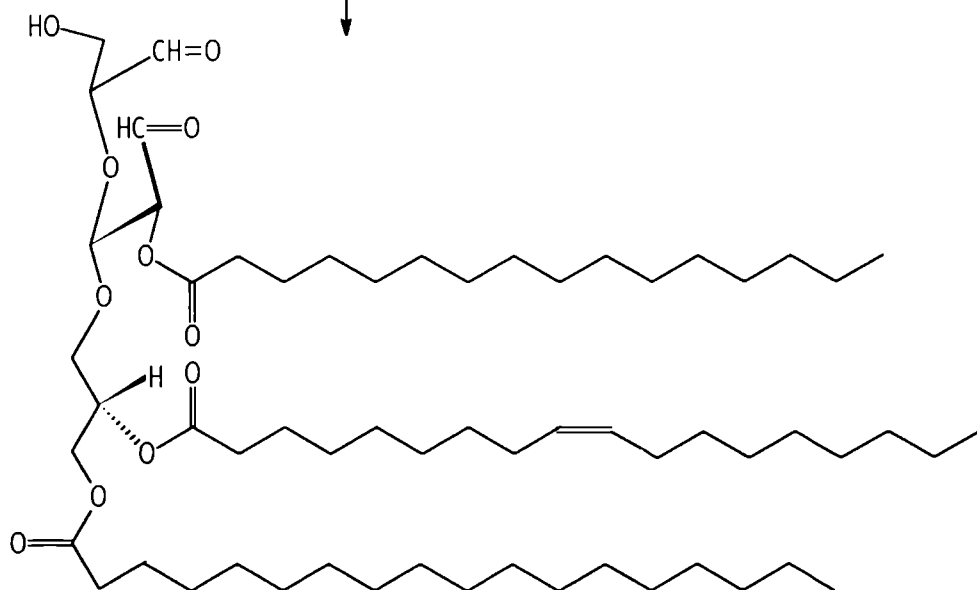
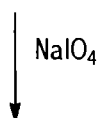




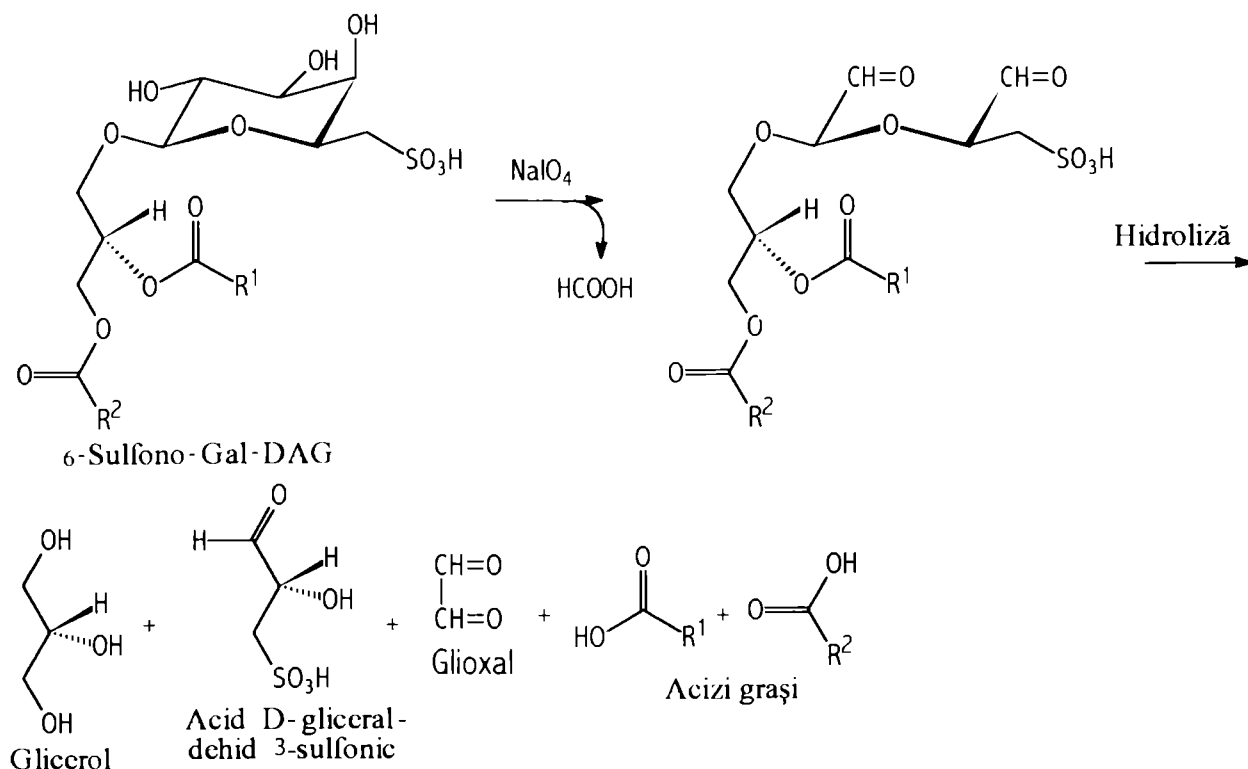
**(c) Reacția Malaprade pentru sn 1,2-diacil 3-(2'-O-acil-β-D-galactopiranozil)glicerol:**



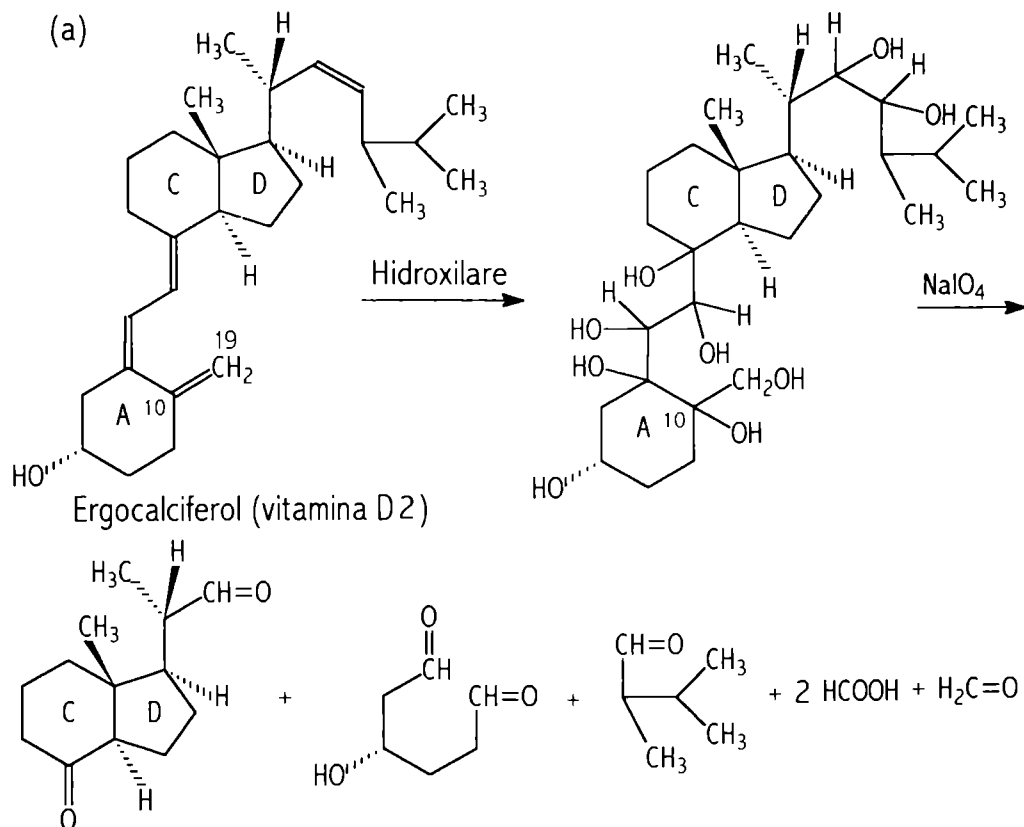
sn 1,2 -Diacil 3 - (2' -O - acil - β - D - galactopiranozil)glicerol



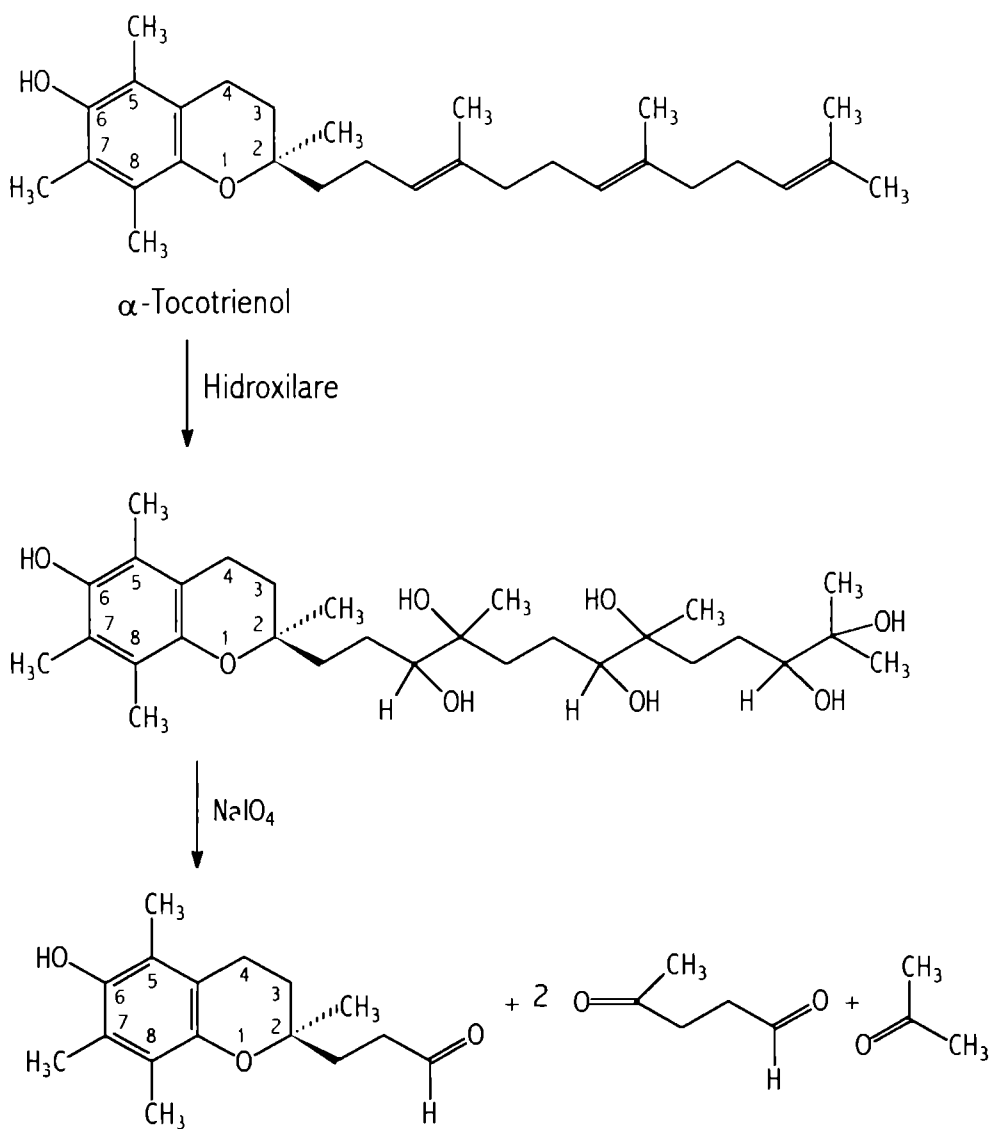
**(d) Reacția Malaprade pentru sn3-6-sulfono-Gal-DAG:**



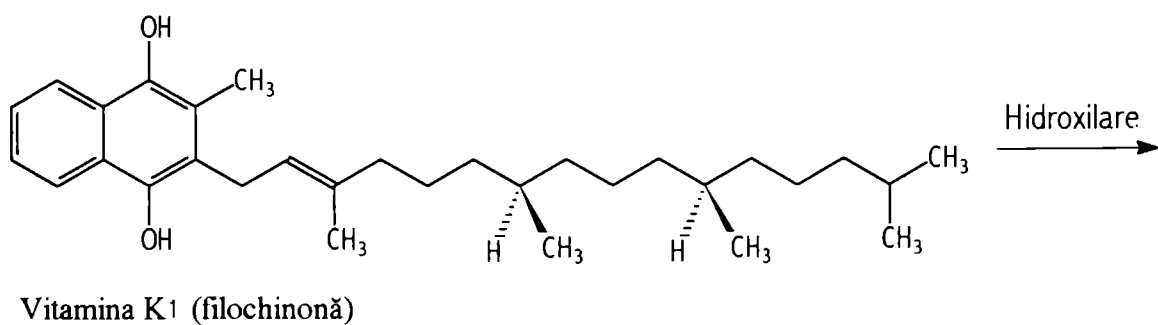
**Cap. 11. Vitamine liposolubile:**

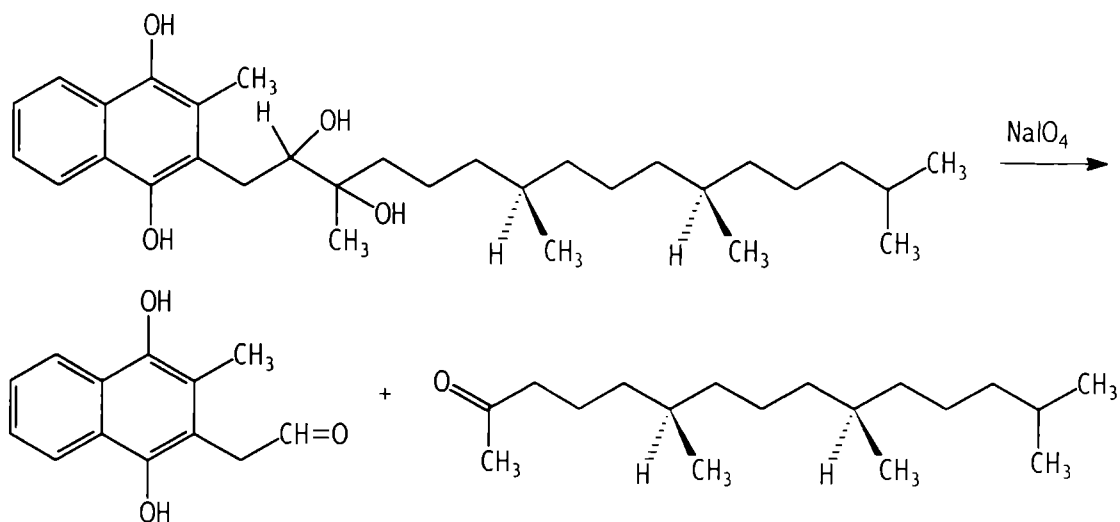


**(b) Oxidarea  $\alpha$ -Tocotrienolului:**

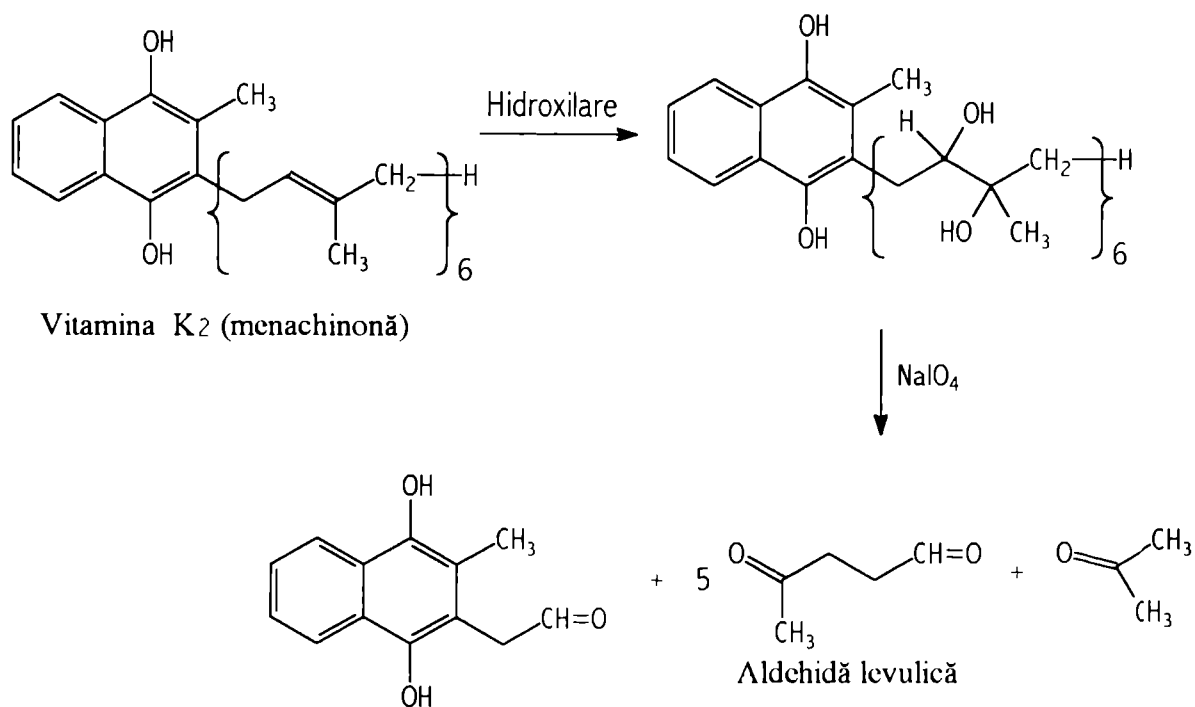


**(c) Oxidarea Vitaminei K1:**





#### (d) Oxidarea Vitaminei K2:



1. Adams, J. B., D. McDonald (1981) *Biochim. Biophys. Acta* **664**, 460-468
2. Anderson, C. J., L. J. H. Lucas, T. S. Widlanski (1995) *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 3889-3890
3. Ando S., R. K. Yu (1977) *J. Biol. Chem.* **252**, 6247-6250
4. Ando S., R. K. Yu (1979) *J. Biol. Chem.* **254**, 12224-12229
5. Ariga T., M. Sekine, R. K. Yu, T. Miyatake (1983) *J. Lipid Res.* **24**, 737-745
6. Avram, M (1983) *Chimie Organică*, Vol. 1 și 2, Editura Academiei, București
7. Barnett T., G. F. Clark (1992) *J. Biol. Chem.* **267**, 11760-11768
8. Bevers E. M., J. A. F. OpdenKamp, L. M. VanDeenen (1978) *Eur. J. Biochem.* **84**, 35-42
9. Bodea, C. (1964) „*Biochimie Vegetală*”, Editura Academiei, București
10. Champagne M. J., S. Lamontagne, M. Potier (1994) *FEBS Lett.* **347**, 265-267
11. Chou K. H., A. A. Ilyas, J. E. Evans, C. Costello, R. H. Quarles, F. B. Jungalwala (1986) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **261**, 11717
12. Costantino, V., E. Fattorusso, A. Mangoni, M. Akin, A. Fall, A. Samb, J. Miralles (1993) *Tetrahedron* **49**, 2711-2716
13. Cucuianu, M., N. Olinic, A. Goia A., T. Fekete (1979) „*Biochimie clinică*”, Editura Dacia, Cluj-Napoca
14. deLederkremer, R. M., C. Lima, M. I. Ramirez, M. A. J. Ferguson, S. W. Homans, J. Thomas-Oates (1991) *J. Biol. Chem.* **266**, 23670-23675
15. Desjardins M., L. E. Brammer Jr., T. Hudlicky (1997) *Carbohydr. Res.* **304**, 39-42
16. Devlin, T. M. (1997) „*Textbook of Biochemistry with Clinical correlations*”, Wiley-Liss. Inc., New York
17. Dinu, V., E. Truția, E. P. Cristea, A. Popescu (1996) „*Biochimie medicală- mic tratat*”, Editura Medicală, București
18. Donovan, J. W., J. G. Davis, and L. U. Park (1967) *Arch. Biochem. Biophys.* **122**, 17-23
19. Egge, S. (1984) „*Organic Chemistry*” D. C. Heath & Company, Toronto
20. Finch, P., J. H. Yoon (1997) *Carbohydr. Res.* **303**, 339-345
21. Fredman, P., J. Lycke, O. Andersen, M. Vrethem, J. Ernerudh, L. Svennerholm (1993) *J. Neurol.* **240**, 381-387
22. Gasa, S., A. Nakita (1980) *J. Biochem.* **88**, 1119-1128
23. Ghidoni, R., S. Sonnino, G. Tettamanti, N. Baumann, G. Reuter, R. Schauer (1980) *J. Biol. Chem.* **255**, 6990-6995
24. Hamanaka, S., C. Asagami, M. Suzuki, F. Inagaki, A. Suzuki (1989) *J. Biochem.* **105**, 684-690
25. Handa, S., K. Nakamura, *J. Biochem.* **95**, 1323-1329 (1984)
26. Hara, A., T. Taketomi (1987) *J. Biochem.* **102**, 83-92
27. Hendrickson, J. B., D. J. Cram, G. S. Hammond (1976) „*Chimie Organică*” Editura Științifică și Enciclopedică, București
28. Holum, J. R. (1982) „*Fundamentals of General, Organic and Biological chemistry*”, John Wiley & Sons, S. U. A.
29. Horecker, B. L., J. Hurwitz, A. Weissbach (1956) *J. Biol. Chem.* **218**, 785-794
30. Hori, T., M. Sugita (1993) *Prog. Lipid Res.* **32**, 25-45
31. Iga, D. P., S. Iga, T. Larsson, J. Ångström, B. Soussi, O. Rakotonirainy, Halina Miller-Podraza, *Glycoconjugate J.* **15**, 1111-1114 (1998)
32. Iga, D. P., S. Iga, M. Șerban (2000) „*Glicolipidele: Structură. Metabolism. Rol biologic*”, Editura Universității București
33. Iga, D. P., S. Iga (1996) „*Chimie Bioorganică*” Editura Universității București
34. Igarashi, Y., S. Hakomori (1989) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **164**, 1411-1416
35. Ilyas, A. A., R. H. Quarles, R. O. Brady, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **122**, 1206 (1984)
36. Ishizuka, I., M. Suzuki, T. Yamakawa (1973) *J. Biochem.* **73**, 77-87

37. Ishizuka, I., H. Wiegandt (1972) *Biochim. Biophys. Acta* **260**, 279-289
38. Iwamori, M., Y. Nagai (1978) *Biochim. Biophys. Acta* **528**, 257-267
39. Iwamori, M., J. Shimomura, S. Tsuyuhara, Y. Nagai (1984) *J. Biochem.* **95**, 761-770
40. Kamio, K., S. Gasa, A. Makita (1992) *J. Lipid Res.* **33**, 1227-1232
41. Kean E. L., (1968) *J. Lipid Res.* **9**, 319-327
42. Kitagawa, H., H. Nakada, S. Fukui, I. Funakoshi, T. Kawasaki, S. Tate, F. Inagaki, I. Yamashina (1993) *J. Biol. Chem.* **268**, 26541-26545
43. Klein, D., G. Pohlentz, G. Schwarzmam, K. Sandhoff (1987) *Eur. J. Biochem.* **167**, 417-424
44. Knapp, A., M. J. Kornblatt, H. Schachter, R. K. Murray (1973) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **55**, 179-186
45. Kochetkov, N. K., G. P. Smirnova, N. V. Chekareva (1976) *Biochim. Biophys. Acta* **424**, 274-283
46. Koerner, T. A. V., Jr., J. H. Prestegard, P. C. Demou, R. K. Yu (1983) *Biochemistry* **22**, 2676-2687
47. Ledcen, R. W., R. K. Yu (1982) *Meth. Enzymol.* **83**, 139-191
48. Lehninger, A., (1970) „Biochemistry- The molecular Basis of Cell Structure and Function”, Worth-Publishers
49. Lavery, S. B., Toledo, M. S., Suzuki, E., Salyan, M. E. K., Iwakomori, S. I., Straus, A. H., Takahashi, H. K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **222**, 639-645 (1996)
50. Makita, A., M. Iwanaga, T. Yamakawa (1964) *J. Biochem.* **55**, 202-204
51. Mathews, C. K., K. E. van Holde (1990) „Biochemistry” The Benjamin/Cummings Publishing Co., New York
52. Mehl, E., and H. Jatzkewitz (1963) *Naturwissenschaften* **50**, 227
53. Metzler, D., (1977) „Biochemistry”, Academic Press, New York
54. Momoi, T., S. Ando, Y. Nagai (1976) *Biochim. Biophys. Acta* **441**, 488-497
55. Morrison, W. R., L. M. Smith (1964) *Biochim. Biophys. Acta* **84**, 759-761
56. Moser, H. W., A. B. Moser, J. C. Orr (1966) *Biochim. Biophys. Acta* **119**, 146-155
57. Mumma R. O., A. J. Verlangieri (1972) *Biochim. Biophys. Acta* **273**, 249-253
58. Murakami-Murofushi, K., K. Tadano, I. Koyama, I. Ishizuka (1981) *J. Biochem.* **90**, 1817-1820
59. Müthing, J., R. Spanbroek, J. Peter-Katalinic, F.-G. Hanisch, C. Hanski, A. Hasegawa, F. Unland, J. Lehmann, H. Tschesche, H. Egge (1996) *Glycobiology* **6**, 147-156
60. Nagai, Y., M. Iwamori (1980) *Adv. Exp. Med. Biol.* **125**, 13-21
61. Nakanishi, Y., H. Sonohara, S. Suzuki (1970) *J. Biol. Chem.* **245**, 6046-6051
62. Nakanishi, Y., M. Tsuji, H. Habuchi, S. Suzuki (1979) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **89**, 863-870
63. Negroni, E., V. Chigorno, G. Tettamanti, S. Sonnino (1996) *Glucoconjugate J.* **13**, 347-352
64. Nenişescu, C. D. (1966) „Chimie Organică” Vol. 1 şi 2, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti
65. Neuenhofer, S., G. Schwarzmam, H. Egge, K. Sandhoff, *Biochemistry* **24**, 525-532 (1985)
66. Nohara, K., M. Suzuki, F. Inagaki, T. Sano, K. Kaya (1992) *J. Biol. Chem.* **267**, 14982-14986
67. Panganamala, R. V., J. C. Geer, D. G. Cornwell (1969) *J. Lipid Res.* **10**, 445-455
68. Pohlentz, G., D. Klein, D. Schmitz, G. Schwarzmam, J. Peter-Katalinic, K. Sandhoff (1988) *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* **369**, 55-63
69. Polonovski, M., (1971) „Biochimie Médicale”, Masson et Comp., Paris
70. Popescu, A., E. Cîrstea, M. Zamfirescu-Gheorghiu (1980) „Biochimie Medicală”. Editura Medicală, Bucureşti
71. Rosetti-Colţoiu, M., N. Mitrea (1986) „Biochimie”, Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti

72. Roșoiu, N. (1995) „Biochimie medicală și farmaceutică-vol 1”, Editura Fundației „Andrei Șaguna” Constanța
73. Roșoiu, N. (1995) „Biochimie medicală și farmaceutică-vol 2”, Editura Fundației „Andrei Șaguna” Constanța
74. Roșoiu, N. (1996) „Medical and Pharmaceutical Biochemistry, part one: Molecular Principles of Structural Organisation of Cell”, Publishing Houses of „Andrei Șaguna” Scientific-Cultural Foundation, Constantza, Romania
75. Roșoiu, N. (1997) „Medical and Pharmaceutical Biochemistry, part two: Metabolism”, Publishing Houses of „Andrei Șaguna” Scientific-Cultural Foundation, Constantza, Romania
76. Roth, J., A. Kempf, G. Reuter, R. Schauer, W. J. Gehring (1992) *Science* **256**, 673-675
77. Sarlieve, L. L., B. Zalc, N. M. Neskovic, J.-P. Zanetta, G. Rebel (1984) *Biochim. Biophys. Acta* **795**, 166-168
78. Schnaar, R. L., (1994) *Met. Enzymol.* **230**, 348-370
79. Schnaar, R. L., L. K. Needham (1994) *Met. Enzymol.* **230**, 371-389
80. Schwarzmann, G., P. Hofmann, U. Pütz, (1997) *Carbohydr. Res.* **304**, 43-52
81. Sekine, M., T. Ariga, T. Miyatake, R. Kase, A. Suzuki, T. Yamakawa (1984) *J. Biochem.* **96**, 237-244
82. Slomiany, B. L., A. Slomiany, M. I. Horowitz (1974) *Biochim. Biophys. Acta* **348**, 388-396
83. Slomiany, B. L., A. Slomiany (1978) *J. Biol. Chem* **253**, 3517-3520
84. Solomons, T. W. G. (1996) „Organic Chemistry” John Wiley & Sons, New York
85. Stults, C. L. M., C. C. Sweeley, B. A. Macher (1989) *Methods Enz.* **50**, 167-214
86. Svennerholm, E., L. Svennerholm (1963) *Biochim. Biophys. Acta* **70**, 432-441
87. Svennerholm, L., (1963) *J. Neurochem.* **10**, 613-623
88. Svennerholm, L., (1963) *Meth. Enz.* **6**, 453-459
89. Svennerholm, L., (1963) *Meth. Enz.* **6**, 459-462
90. Svennerholm, L., C.-G. Gottfries (1994) *J. Neurochem.* **62**, 1039-1047
91. Șerban, M., G. Cîmpeanu, I. Ionescu (1993) „Metode de laborator în biochimia animală”, Editura Didactică și Pedagogică, București
92. Șerban, M., N. Roșoiu (1992) „Substanțe biologice active din organisme marine”, Editura Academiei Române, București
93. Taki, T., C. Rokukawa, T. Kasama, K. Kon, S. Ando, T. Abe, S. Iwanda (1992) *J. Biol. Chem.* **267**, 11811-11817
94. Tamai, Y., K. Nakamura, K. Takayama-Abe, K. Uchida, T. Kasama, H. Kobatake (1993) *J. Lipid Res.* **34**, 601-608
95. Tao, R. V. P., C. C. Sweeley (1970) *Biochim. Biophys. Acta* **218**, 372-375
96. Tămaș, V., M. Șerban, M. Cotruș (1981) „Biochimie medicală veterinară”, Editura Didactică și Pedagogică, București, România
97. Voet, D., J. G. Voet (1990) „Biochemistry” John Wiley & Sons, New York
98. Wade, L. G., Jr. (1995) *Organic Chemistry*, Prentice Hall, Englewood Cliffs
99. Warren, L., (1963) *Meth. Enz.* **6**, 463-465
100. Wertz, P. W., D. T. Downing (1983) *J. Lipid Res.* **24**, 759-765
101. Young, W. W., Jr., M. S. Lutz, S. E. Mills, S. Lechler-Osborn (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 5838-6842
102. Zamfirescu-Gheorghiu, M., A. Popescu (1981) „Tratat de biochimie medicală”, vol. I/II, Editura Medicală, București

*Abies sachalinensis* 162  
 Acetaldehidă 208  
 Acetil-CoA 130  
 Acetil fosfat 130  
 N-Acetilgalactozamină 185, 188, 194, 195, 197-199, 201-203, 205-207  
 N-Acetilglucozamină 185, 186, 188, 189  
 3-Acetil-6-oxo-heptanal 232  
*Acholeplasma laidlawii* 93  
 Acid N-acetilneuraminic 41, 183  
 Acid L-2-aminobutiric 84  
 Acid 2-amino 3-clorpropionic 84  
 Acid arabozaaric 17  
 Acid arahidonic 88, 29  
 Acid aspartic 67, 70  
 Acid L-benzoilasparagic 85  
 Acid 2-bromo 3-fenilpropionic 70  
 Acid 2-bromo 3-hidroxibutiric 70, 79  
 Acid 2-bromo 3-hidroxipropionic 69  
 Acid 2-bromoizocaproic 69  
 Acid 2-bromoizovalerianic 69  
 Acid 2-bromo 3-metilvalerianic 69  
 Acid 2-bromosuccinic 70  
 Acid 2-brompropionic 69  
 Acid cerebronic (v acid 2-D-hidroxitetracosanoic)  
 Acid 2-ceto 6-aminocaproic 82  
 Acid 2-ceto 2-deoxinonulosonic 41, 184  
 Acid 2-ceto 3-fenilpropionic 81  
 Acid 2-ceto 4-formamidobutiric 82  
 Acid 2-ceto 3-formamidopropionic 82  
 Acid 2-cetoglutaric 82  
 Acid 2-ceto 5-guanidilvalerianic 82  
 Acid 7,10,13-hexadecatrienoic 88  
 Acid 2-ceto 3-hidroxibutiric 81, 82  
 Acid 2-ceto 3-(4-hidroxifenil)propionic 82  
 Acid 2-ceto 3-hidroxipropionic 81, 82  
 Acid 2-D-hidroxitetracosanoic 88  
 Acid 2-ceto 3-imidazolilpropionic 82  
 Acid 2-ceto 3-indolilpropionic 81  
 Acid 2-cetoizocaproic 81  
 Acid 2-cetoizovalerianic 81  
 Acid 2-ceto 3-metilvalerianic 81  
 Acid 2-ceto 4-tiometilbutiric 81  
 Acid 2-ceto 3-tiolpropionic 82  
 Acid chenodeoxicolic 120, 237

Acid cis-crotonic 78, 79  
 Acid colanic 120  
 Ac. coladienic 236, 237  
 Ac. colatrienic 236  
 Ac. colenic 237  
 Acid colic 120, 236  
 Acid colominic, 64  
 Acid crotonic 78, 79  
 Acid decahidroxiaarahidic 215  
 Acid decahidroxidocosanoic 217  
 Acid deoxicolic 120, 236  
 Acid diaminopropionic 84  
 Acid D-1,3-difosfoglicerice 35  
 Acid (2S,3S)- 2,3-dihidroxi-butandioic 15  
 Acid (2R,3S)-2,3-dihidroxi-butandioic 15  
 Acid 3,4-dihidroxicolanic 237  
 Acid dihidroxistearic 212  
 Ac. dihidroxitetraecosanoic 213  
 Acid dimetiltartric 27  
 Acid 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic 89, 217  
 Acid 7,10,13,16,19-docosapentaenoic 89, 216  
 Acid 10,13,16,19-docosatetraenoic 89, 216  
 Acid 13,16,19-docosatrienoic 89, 216  
 Acid dodecahidroxidocosanoic 217  
 Acid 6-formil-2-ceto-3,5-dideoxi-5-acetamido-L-galactonic 65, 191-207  
 Acid formillauric 216  
 Acid formilmiristic 213  
 Acid formilpiruvic 183, 184  
 Acid fosfatidic 90  
 Acid 3-fosfoglicerice 35, 37  
 Acid D-gliceraldehid-3-sulfonic 262  
 Acid D-glicerice 28  
 Acid D- $\alpha$ -glicerofosforic 101  
 Acid L- $\alpha$ -glicerofosforic 101  
 Acid sn-1-glicerolfosforic 101  
 Acid sn-3-glicerolfosforic 101  
 Acid glicochenodeoxicolic 120  
 Acid glicocolic 120  
 Acid N-glicolilneuraminic 41, 184  
 Acid glioxilic 12, 81, 175  
 Acid glucaric 12  
 Acid glutamic 67, 72, 75  
 Acid 7,10,13-hexadecatrienoic 88, 214  
 Acid hexahidroxiaarahidic 213  
 Acid 3,4,6,7,11,12-hexahidroxicolanic 236  
 Acid hexahidroxidocosanoic 216  
 Acid hexahidroxi-palmitic 214  
 Acid hexahidroxi-stearic 213, 214  
 Acid hialuronic 63  
 Acid hidroxi-nervonic (v. acid 2-D-hidroxi-15-tetracosenoic)

Acid 2-D-hidroxitetracosanoic 88  
 Acid 2-D-hidroxi 15-tetracosenoic 88  
 Acid hipuric (v. N-benzoilglicină)  
 Acid 5,8,11,14,17-ikosapentaenoic 89, 215  
 Acid 8,11,14,17-ikosatetraenoic 89, 215  
 Acid 8,11,14-ikosatrienoic 88, 213  
 Acid lactic 30  
 Acid D-lactic 84  
 Acid L-lactic 84  
 Acid lignoceric (v. acid tetracosanoic)  
 Acid linoleic 88, 213  
 Acid  $\gamma$ -linolenic 88, 213  
 Acid linolenic 88, 214  
 Acid lipoic 134  
 Acid litocolic 120, 237  
 Acid malonic 72  
 Acid N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup>-metilentetrahidrofolic 134  
 Acid mezo-tartric 15, 17, 175  
 Acid nervonic (v. Acid 15-tetracosenoic)  
 Acid neuraminic 40, 41, 183  
 Acid 6,9,12,15-octadecatetraenoic 88, 215  
 Acid octahidroxiarahidic 214, 215  
 Acid octahidroxidocosanoic 216  
 Acid octahidroxistearic 215  
 Acid oleic 87, 212  
 Acid oxalic 28  
 Acid oxalilacetic 82  
 Acid periodic 10-12, 64  
 Acid piruvic 81  
 Acid polisialic (v. Acid colominic)  
 Acid sialic 41, 65, 183, 192, 193, 195, 199-207  
 Acid L(+)-tartric 14, 175  
 Acid D(-)-tartric 14, 15, 175  
 Acid taurochenodeoxicolic 120  
 Acid taurocolic 120  
 Acid tetracosanoic 88  
 Acid 15-tetracosenoic 87, 88, 212  
 Acid tetrahidrofolic 134  
 Acid 3,4,6,7-tetrahidroxicolanic 237  
 Acid 3,4,11,12-tetrahidroxicolanic 236  
 Acid tetrahidroxistearic 213  
 Acid 2,3,4,6-tetrametil-D-gluconic 26  
 Acid 2,3,5,6-tetrametil-D-gluconic 26  
 Acid (2S,3R)-2,3,4-trihidroxibutanoic 15  
 Acid (2R,3R)-2,3,4-trihidroxibutanoic 15  
 Acid trimetilxilozaharic 26  
 Acid trimetoxiglutaric 26  
 Acil-coenzima A 131  
 Acil-galactopiranozil-diacilglicerol 163, 164, 260, 261  
 Acizi biliari, formula generală 119  
 Acizi grași 87-89  
 Acizi grași polinesaturați 87-89

Acizi  $\alpha$ -halogenați 68  
 Acizi sulfonici, glicoglicerolipide 168-170  
 Acrilonitril 75, 76  
 Activități de grup sanguin 158-161  
 Adenină 227  
 S-Adenozil-metionină 135, 249  
 Adenozin difosfat 130  
 Adenozin 5'-fosfosulfat 135, 249  
 Adrenosteronă 127  
 Adenozin 5'-monofosfat 107, 130, 227  
 Adenozin monofosfat ciclic 130  
 Adenozin trifosfat 130  
 ADP (v. Adenozin difosfat)  
 Alanină 67, 69, 80, 84  
 Alcani 13  
 Alcool tiobenzilic 74  
 Alcool tiometilic 78  
 Aldehidă acrilică 78  
 Aldehida 5-aminovalerianică 211  
 Aldehidă caproică 213  
 Aldehidă 2-fenilacetică 72, 209  
 Aldehidă glicolică 71  
 Aldehidă 4-guanidinobutirică 212  
 Aldehida p-hidroxifenilacetică 210  
 Aldehida 2-hidroxipropionică 210  
 Aldehida 2-imidazolilacetică 212  
 Aldehida 2-indolilacetică 209  
 Aldehida izovalerianică 208  
 Aldehidă levulică 229, 264  
 Aldehida 2-metilbutirică 72, 208  
 Aldehidă 3-S-metilpropionică 71, 209  
 Aldehidă pelargonică 212  
 Aldehidă propionică 214  
 Aldehidă 2-tioglicolică 211  
 Aldolază 41  
 Aldosteronă 125-127, 241, 242  
 sn 1-O-alkil 2-O-acilglicerol 162, 163  
 D-Aloză 20, 32, 177  
 D-Altroză 20, 32, 177  
 Amida acidului semialdehidomalonic 210  
 Amida acidului semialdehidosuccinic 210  
 Amidon 62  
 Amilopectină 62  
 Amiloză 62  
 Aminarea acizilor  $\alpha$ -halogenați 68  
 2-Aminoacetnitril 71  
 Aminoacizi 67-86  
 Aminoalcooli 82-84  
 2-Amino 4-carboxilbutanol 83, 211  
 2-Amino 4-carboxilbutironitril 72  
 2-Amino 3-carboxilpropanol 83, 211  
 2-Aminoetanol 83, 208

2-Amino 3-fenilpropanol 83, 209  
 2-Amino 3-fenilpropionitril 72  
 2-Amino 4-formamidobutanol 83, 210  
 2-Amino 3-formamidopropanol 83, 210  
 2-Amino 5-guanidilpentanol 83, 212  
 2-Amino 3-hidroxibutanol 83, 210  
 2-Amino 3-(4-hidroxifenil)propanol 83, 210  
 2-Amino 3-hidroxipropanol 83, 209  
 2-Amino 3-hidroxipropionitril 71  
 2-Amino 3-imidazolilpropanol 83, 212  
 2-Amino 3-indolilpropanol 83, 209  
 2-Aminoizovaleronitril 71  
 2-Amino 3-metilbutanol 83, 208  
 2-Amino 3-metilpentanol 83, 208  
 2-Amino 4-metilpentanol 83, 208  
 2-Amino 4-S-metilbutironitril 71  
 2-Amino 3-metilvaleronitril 72  
 2-Aminonitril 71  
 2-Aminopropanol 83, 208  
 2-Aminosemialdehidă glutarică 81  
 2-Amino 3-tiolpropanol 83, 211  
 2-Amino 4-tiometilbutanol 83, 209  
 AMP (v. Adenozin monofosfat)  
 Androgeni, biosinteză 126  
 Androstan 113  
 Androstandionă 127  
 Androstendionă 121, 127, 239  
 Androsteronă 126, 127  
 Antigeni de grup sanguin (v. oligoglucide cu activități de grup sanguin)  
 Antigeni de grup sanguin Le (v. oligoglucide cu activități de grup sanguin)  
 APS (v. adenozin 5 $\alpha$ -fosfosulfat)  
 D-Arabinoză 17, 20, 31, 45, 103, 176  
 L-Arabinoză 176  
 D-Arabitol 17, 34, 178  
 Arginază 79  
 Arginină 67, 79, 80  
 Arilidenoxazone 77  
 Artropentaozil 51, 188  
 Asparagină 67, 80, 84, 85  
 Aspartat 80  
 ATP (v. Adenozin trifosfat)  
 Axeroftoli 171  
 Azlactone 77

Baie, reprezentare tip, 23  
 N-Benzoil-glicină 77  
 L-N-Benzoilhistidină 85  
 L-N-Benzoil tirozină 85  
 Biopterină 141, 248  
 Biotină 131, 245  
 Bis-sulfo-gangliotetraozil-ceramid 150, 151  
 Bis-sulfo-gangliotriaozil-ceramid 148, 149

1,3-Bisfosfoglicerat 130  
Borohidru $\acute{r}$ ă de sodiu tritiată 56  
 $\alpha$ -Bromoacizi 68  
Bromură de  $\alpha$ -bromoacizi 68  
Bucherer (v. Sinteza Bucherer)  
Butan 13

Calciferoli 172  
(+) (1S,2R,3S)-Camfandiol 110, 111, 232  
(+) (1R,2R,3R)-Camfandiol 110, 111, 232  
Camfor 110  
Camforchinonă 110  
cAMP (v. adenzin monofosfat ciclic)  
Canavalia ensiformis 166  
Carbamoil fosfat 130  
Carboxi-biotină 131  
Cardiolipină (v. difosfatidilglicerol)  
Caroteni 171  
Catene polisialosil 54  
CDP-DAG (v. Citidindifosfat-diacilglicerol)  
Cefalină (v. Fosfatidil-etanolamină)  
Celobioză (v. Glucopiranozil  $\beta$ 1-4 glucoză)  
Celuloză 63  
Ceramid 48  
Ceramid-fosforil-colină 102, 104, 226  
Cerebrozid 3-sulfat 142  
Cerebrozid 6-sulfat 142  
Cerebrozid 102  
3-Cetobutilpirofosfat 229  
D-Chinovo $\acute{z}$ ă 33, 178  
Cis 1,2-ciclopentandiol 10  
Cisteină 67, 74, 80, 84  
Citidin difosfat diacilglicerol 140, 251  
Citidin 5'-fosfat 107, 227  
Citidinmonofosfat- $\beta$ -sialosil (v. CMP-Neu5Ac)  
Citozină 227  
Citronelal 110, 232  
Citrulină 79  
Citrullus vulgaris 79  
Clorometiltiobenzil 74  
1-Clor 2-tiometiletil 76  
Clorură de metalil 76  
Clostridium perfringens 41  
CMP-Neu5Ac 140  
Coenzima A 131, 245  
Colan 114  
Colecalciferol 127  
Colestan 114  
Colestanol 114  
Colesterol 115, 116, 119, 123, 126, 127, 233  
Colinfosforil glicolaldehidă 217, 226  
Condroitin 4-sulfat 63

Condroitin 6-sulfat 63  
 Coprostanol 114  
 Cortexolonă 126, 127  
 Cortexonă (v. Deoxicorticosteronă)  
 Corticosteronă 125, 126, 127, 240, 241  
 Cortizol 125-127, 239  
 Cortizonă 125, 127  
 Cucumaria echinata 117  
 Cucumechinoli 117  
  
 Defosfocoenzima A 245  
 7-Dehidrocolesterol 119, 235  
 11-Dehidrocorticosteronă 125, 127  
 7-Dehidrodesmosterol 118  
 Dehidroepiandrosteronă 121, 127, 242  
 Deoxialdosteronă 125  
 Deoxicorticosteronă 125-127, 240  
 11-Deoxicortizol 127  
 21-Deoxicortizol 127  
 6-Deoxi-L-galactoză (v. L-fucoză)  
 6-Deoxi-D-glucoză (v. D-chinovoază)  
 6-Deoxi-L-manoză (v. L-ramnoză)  
 5'-Deoxinucleotid 106, 226  
 2-Deoxi-D-riboză 33, 178  
 Deplasări chimice 117  
 Derivați halogenați 73  
 Dermatan sulfat 64  
 Desmosterol 118, 234  
 Desulfoseminolipid 163, 260  
 Desulfovibrio 136  
 Desulfomaculatum 136  
 Dexametazonă 127  
 sn 1,2-diacilglicerol 89  
 Dialdehida N-acetamidomalonică 184, 187  
 Dialdehida hidroximalonică 44, 184  
 Dialdehidă (R)-3-metil adipică 232  
 Dialdehidă succinică 231  
 2,6-Diaminohexanol 83, 211  
 Dicranum scoparium 164  
 Dietilacetamidomalonat 75, 76  
 Dietilmalonat 72  
 Difosfatidilglicerol 92, 224  
 Digalactopiranozil-glicerol 162  
 Diglicozil-diacil-gliceroli 164, 165  
 Dihidrotestosteronă 126  
 Dihidroxiacetonă 30, 175  
 2,3-dihidroxi-3-metil butilpirofosfat 229  
 3,4-dihidroxi-3-metil butilpirofosfat 229  
 Dihidroxiaceton fosfat 36  
 20,22-Dihidroxicolesterol 123  
 17 $\alpha$ ,21-Dihidroxiprogesteronă 125  
 1,2-5,6-Diizopropiliden glucitol 18  
 274

Diizopropiliden iditol 179  
 1,2-5,6-Diizopropiliden manitol 18  
 Dimetilacetal (+)-glicerinaldehidă 14  
 Dimetilalil transferază 108  
 Dimetilgalactofuranozid 181  
 Dimetilgalactopiranozid 181  
 Disialosil-lactoză 48, 53, 192  
 Ecdizonă 243  
 Endoglicozilceramidază 48  
 Epiandrosteronă 127  
 Equilenină 127  
 Equivilină 127  
 Ergocalciferol 127, 262  
 Ergosterol 119, 127, 235  
 D-Eritroză 16, 17, 20, 31, 46, 176, 184-189, 191-207  
 L-Eritroză 31, 176  
 D-Eritruloză 31, 175  
 L-Eritruloză 31, 175  
 Erlenmeyer (v. Sinteza Erlenmeyer)  
 Escherichia coli 41, 166  
 Ester benзамidomalonic 77  
 Esteri sulfat ai glucidelor 39  
 Estradiol-17 $\beta$  122, 127  
 Estran 113  
 Estriol 122, 127, 243  
 Estronă 122, 127  
 Etan 13  
 1,2-etandiol 10  
 Etanolamin-fosforil-glicolaldehidă 217  
 Etilenglicol 10  
 Etinilestradiol 127

FAD (v. Flavinadenin dinucleotid)  
 Farnesilpirofosfat 109, 230  
 Farnesol 109  
 Fenilalanină 67, 70, 72, 73, 77, 80  
 Filochinone 174, 263  
 Fitol 230  
 Flavinadenin dinucleotid 134, 248  
 Flavinmononucleotid 133, 247  
 FMN (v. flavinmononucleotid)  
 Formaldehidă 71  
 4-Formilimidazol 78  
 3-Formilindol 78  
 Formillumiflavină 247  
 Formule de proiecție 13  
 Formule perspectivice 13  
 Fosfatidilcolină 90  
 Fosfatidiletanolamină 90  
 Fosfatidilglicerol 90, 93, 218  
 Fosfatidilinozitol 90, 91, 218, 219  
 Fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat 91, 92, 221

Fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat 91, 92, 221  
 Fosfatidilinozitol 3,5-bisfosfat 91, 92  
 Fosfatidilinozitol 3-fosfat 91, 92, 219  
 Fosfatidilinozitol 4-fosfat 91, 92, 220  
 Fosfatidilinozitol 5-fosfat 91, 92, 220  
 Fosfatidilinozitol 3'-kinaze 94  
 Fosfatidilinozitol 3,4,5-trisfosfat 91, 92  
 Fosfatidilserină 90  
 Fosfatul acidului glicolic 182  
 Fosfatul alchidei glicolice 181, 182, 224  
 3'-Fosfoadenozin 5'-fosfosulfat 135  
 Fosfoarginină 130  
 Fosfocreatină 130  
 Fosfoenolpiruvat 130  
 Fosfoglicerolipide 90-102  
 Fosfoinozotide 90-102  
 Fosfoinozotid 3-OH kinază 94  
 Fosfoinozotidaza C 99  
 Fosfolipază A2 93  
 Fosfolipază C 94  
 Fosfolipaza D 93  
 Fosfolipide 89-97, 99-102, 104, 105  
 Fosforiboizomerază 37  
 Fosforibulokinază 37  
 Fosfosfingolipide 102  
 5-Fosforibozil  $\alpha$ 1-nirofosfat 36, 183  
 Fosfor roșu 68  
 Frenosină 88  
 D(-)Fructoză 19, 32, 47, 177  
 Fructozo 1-fosfat 36, 182  
 Fructozo 1,6-bisfosfat 36, 182  
 Fructozo-6-fosfat 36, 47, 130  
 Ftalimidă potasică 70, 74  
 $\alpha$ -L-Fucopiranoză 24  
 L-Fucoză 24, 33, 178

Gabriel (v. Sinteza Gabriel)  
 Galabiozil 51, 188  
 Galactitol 34, 179  
 $\beta$ -D-Galactopiranoză 23, 24  
 Galactopiranozil-glicerol 162  
 Galactopiranozil $\beta$ 1-4glucoză 45, 49  
 D-Galactoză 20, 32, 103, 177, 185-188, 191-207  
 Galactozooxidază 56  
 GalCer 6-sulfat 142  
 Ganglio-N-bioza I 49  
 Ganglio-N-bioza II 49  
 Ganglio-N-tetraoză 49  
 Ganglio-sulfoglicosfingolipide 147  
 Ganglio-N-triaza I 49  
 Ganglio-N-triaza II 49  
 Gangliotetraozil 49, 185

Gangliotriaozil 49, 184  
 Ganglioizid GD3 48  
 Ganglioizid GM4, ester sulfat al unui izomer 157  
 GDP-fucopiranoizid 139  
 GDP-manopiranoizid 139  
 Geranilpirofosfat 108, 109, 229  
 Geraniol 109, 230  
 D-(+)-Glicerinaldehidă 15, 16, 18, 19, 20, 30, 44, 45, 84, 175, 179, 181, 182, 184-190  
 L-(-)-Glicerinaldehidă 15, 18, 30, 84, 175  
 D-Glicerinaldehid 3-fosfat 35, 182, 227  
 Glicerinaldehid 3-fosfat dehidrogenază 35  
 Glicerină (v. glicerol)  
 Glicerol 11, 33, 34  
 Glicerol-3-fosfat 130  
 Glicerolfosforilcolină 217  
 Glicerolfosforiletanolamină 217  
 Glicină 67, 68, 71, 80  
 Glicocol (v. Glicină)  
 Glicogen 63  
 Glicoglicerolipide 101, 102, 162-170  
 Glicoglicerolipide acilate 163, 164  
 Glicogliceolipide, ester sulfat 167  
 Glicolaldehid fosfat 183  
 Glicolaldehidpirofosfat 229  
 Glicosfingolipide 102  
 Glioxal 44  
 Globo-sulfoglicosfingolipid 153  
 Globotetraozil 50, 186  
 Glucide fosforilate 35  
 D-Glucitol 17, 18  
 Glucocorticoizi, biosinteză 126  
 $\alpha$ -D-Glucofuranoză 22  
 $\beta$ -D-Glucofuranoză 22  
 $\alpha$ -D-Glucopiranoză 21, 22, 23, 25  
 $\beta$ -D-Glucopiranoză 21, 22, 23  
 $\beta$ -D-Glucopiranoizid 25  
 $\alpha$ -D-Glucopiranoizid 1-fosfat 36, 182  
 $\beta$ -D-Glucopiranoizid 1-fosfat 36, 182  
 $\alpha$ -D-Glucopiranozil- $\beta$ -D-fructofuranozil 47  
 D-Glucopiranozil $\alpha$ 1-1 $\alpha$ -D-glucopiranozil 42, 43  
 D-Glucopiranozil  $\alpha$ 1-1 $\beta$ -D-glucopiranozil 42, 43  
 D-Glucopiranozil  $\beta$ 1-1 $\beta$ -D-glucopiranozil 42, 43  
 D-Glucopiranozil  $\alpha$ 1-2glucoză 42, 44  
 D-Glucopiranozil  $\alpha$ 1-3glucoză 42, 44  
 D-Glucopiranozil  $\alpha$ 1-4glucoză 42, 45, 46  
 D-Glucopiranozil  $\alpha$ 1-6glucoză 42, 46  
 D-Glucopiranozil  $\beta$ 1-2glucoză 42, 44  
 D-Glucopiranozil  $\beta$ 1-3glucoză 42, 44, 45  
 D-Glucopiranozil  $\beta$ 1-4glucoză 42, 45  
 D-Glucopiranozil  $\beta$ 1-6glucoză 423, 46  
 D-(+)-Glucoză 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 30, 32, 47, 103, 177

$\alpha$ -Glucozidază 27  
 $\beta$ -Glucozidază 27  
 Glucozo-1-fosfat 130  
 Glucozo-6-fosfat 36, 130, 181  
 Glutamat 80  
 Glutamină 67, 80  
 Guanină 228  
 Guanozin 5'-fosfat 107, 228  
 Guanozin difosfat- $\beta$ -fucopiranozid (v. GDP-Fuc)  
 Guanozin difosfat- $\alpha$ -manopiranozid (v. GDP-Man)  
 D-Guloză 20, 32, 177  
 Gramin metosulfat 77

Halogenoacizi 68  
 Hedwigia ciliata 164  
 Hell-Volhard-Zelinski (v. Reacția Hell-Volhard-Zelinski)  
 Heparină 64  
 3 $\beta$ ,5,6,7,8,22,23-heptahidroxiergostan 235  
 Hidantoină 78  
 Hidrindantină 79  
 11 $\beta$ -Hidroxi 4-androsten 3,17-dionă 121  
 p-Hidroxibenzaldehidă 78  
 5-Hidroxilizină 81  
 2-Hidroximetilpirolidină 83  
 Hidroxinervonă 88  
 17 $\alpha$ -Hidroxipregnenolonă 126, 242  
 17 $\alpha$ -Hidroxiprogesteronă 125, 126, 128, 239  
 20 $\alpha$ -Hidroxiprogesteronă 128  
 20 $\beta$ -Hidroxiprogesteronă 128  
 19-Hidroxitestosteronă 122  
 Histidină 67, 78, 80  
 Hirudo medicinalis 48  
 Holostan 117  
 Hormoni androgeni 120  
 Hormoni estrogeni 121  
 Hormoni gestageni 122  
 Hormoni glucocorticoizi 124  
 Hormoni mineralocorticoizi 124

D-Iditol 179  
 L-Iditol 34, 179  
 $\alpha$ -D-Idopiranoză 23  
 D-Idoză 20, 23, 32, 177, 179  
 Inel furanozic 22  
 Inel piranozic 22  
 Inozitol 35, 181  
 Inozitol 1,3-bisfosfat 97, 222  
 Inozitol 1,4-bisfosfat 97, 222  
 Inozitol 3,4-bisfosfat 97, 223  
 Inozitol 1,2-ciclic 4-bisfosfat 98, 223  
 Inozitol 1-fosfat 97, 222

Inozitol 3-fosfat 97, 222  
 Inozitol 3-fosfat 5-fosfatază 94  
 Inozitol 4-fosfat 97, 222  
 Inozitol fosfat 1,2-ciclic 98, 223  
 Inozitolfosfați 93-100  
 D-Inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat 98, 99  
 L-Inozitol 1,3,4,5-tetrakisfosfat 98, 99  
 Inozitol 1,4,5-trisfosfat 98, 223  
 Inozitol 1,3,4-trisfosfat 98, 223  
 Interdigitație 87  
 Inversie de configurație (v. inversie Walden)  
 Inversie Walden 78, 79  
 Invertaza 47  
 Izobutanal 208  
 Izobutenă 76  
 Izobutiraldehidă 71  
 Izoglobotetraozil 50, 187  
 Izoleucină 67, 69, 72, 73, 80  
 Izomaltoză (v. Glucopiranozil $\alpha$ 1-6 glucoză)  
 Izopentenilizomerază 108  
 D-Izopropilidengliceraldehidă 101  
 L-Izopropilidengliceraldehidă 101  
 D- Izopropilidenglicerol 101  
 L - Izopropilidenglicerol 101  
 sn 1,2 - Izopropilidenglicerol 101  
 sn 2,3 - Izopropilidenglicerol 101  
 D-Izopropilidenglicerol 1-fosfat 101  
 L-Izopropilidenglicerol 1-fosfat 101  
 Izopropilidenglicerol 1-fosfat 101  
 sn-Izopropilidenglicerol 3-fosfat 101  
 sn-Izopropilidenglicerol 1-fosfat 101  
 D-Izopropilidenglicerol 101  
 Izovaleraldehidă 72

KDN (v. Acid 2-ceto 2-deoxinonulosonic)  
 Kerasină 88

Lactaldehidă 189  
 Lactona oligoglucidului ganglioizidului GD3 54, 192  
 Lactotetraozil 50, 186  
 Lactona ganglioizidului GD3 54  
 $\gamma$ -Lactonă 26  
 $\delta$ -Lactonă 26  
 Lactoză (v. Galactopiranozil $\beta$ 1-4glucoză)  
 Lanosterol 116, 128, 233  
 Larinus maculatus 43  
 Lecitină (v. Fosfatidilcolină)  
 Leucină 67, 69, 72, 73, 76, 80  
 Leocobrium bowringii 164  
 Lewis X, antigen 160, 161  
 Limonen 110, 232  
 Linalool 110, 231

Lipide 87-105  
Lipide simple 87-89  
Lipide complexe 89-105  
D-Lixoză 20, 31, 176, 191  
L-Lixoză 176  
Lizină 67, 74, 75, 80  
Lizo- sfingomicelină (v. sfingozin-fosforil-colină)

Maltaza 27  
Maltoză (v. Glucopiranozil $\alpha$ 1-4glucoză)  
D-Manitol 18, 34, 179  
D-Manoză 18, 20, 32, 177, 188, 189  
Menachinone 174, 264  
Mercaptal 21  
Metan 13  
Metil-aldopentapiranozide 28  
Metil- $\beta$ -D-alopiranozid 180  
Metil- $\beta$ -D-altropiranozid 180  
Metil- $\alpha$ -D-arabinofuranozid 28  
Metil- $\alpha$ -D-arabinopiranozid 28  
3-Metil 2-butenilpirofosfat 108, 229  
3-Metil 3-butenilpirofosfat 108, 229  
Metil- $\beta$ -D-galactopiranozid 180  
Metilglicozide 40  
Metilglioxal 30  
Metil- $\alpha$ -D-glucofuranozid 28  
Metil- $\alpha$ -D-glucopiranozid 27, 28  
Metil- $\beta$ -D-glucopiranozid 180  
Metil- $\beta$ -D-gulopiranozid 180  
Metil- $\alpha$ -D-hexopiranozid 180  
Metil- $\beta$ -D-idopiranozid 180  
Metil- $\beta$ -D-manopiranozid 180  
Metilprednisolonă 128  
Metil- $\beta$ -D-talopiranozid 180  
Metionină 67, 71, 73, 76, 78, 80  
Mezoeritritol 34  
Mineralocorticoizi, biosinteză 126  
Molupentaozil 52, 189  
Monogalactozil-diacilglicerol 162  
Monoglucide 30  
Mucotetraozil 51, 187

NAD (v. Niacinamidadenin dinucleotid)  
NADP (v. Niacinamidadenin dinucleotid fosfat)  
Neolacto-sulfoglicosfingolipide 144, 145  
Neolactotetraozil 50, 185  
Neomicină 93  
Nervonă 88  
Niacinamidadenin dinucleotid 132, 246  
Niacinamidadenin dinucleotid fosfat 133, 247  
Niacinamid mononucleotid 132, 246

Niacină 246  
Nigeroză (v. Glucopiranozil $\alpha$ 1-3glucoză)  
Ninhidrină 79  
Nitril 2-aminoizocaproic 72  
NMN (v. Niacinamid mononucleotid)  
Nomenclatura sn 33  
Nucleotide 106, 107

Oligoglucide cu activități de grup sanguin 158-161, 252-259  
Oligoglucidul ganglioizidului GD1a 57, 198  
Oligoglucidul ganglioizidului GD1b 58, 201  
Oligoglucidul ganglioizidului GD1c 55, 195  
Oligoglucidul ganglioizidului GD2 58, 200  
Oligoglucidul ganglioizidului GD3 (v. Disialosil-lactoză)  
Oligoglucidul ganglioizidului GM2 55, 56, 196  
Oligoglucidul ganglioizidului GM3 (v. Sialosil-lactoză)  
Oligoglucidul ganglioizidului GM4 (v. Sialosil-galactoză)  
Oligoglucidul ganglioizidului GM1a 56, 197  
Oligoglucidul ganglioizidului GM1b 54, 55, 194  
Oligoglucidul ganglioizidului GP1c 61, 207  
Oligoglucidul ganglioizidului GQ1b 59, 203  
Oligoglucidul ganglioizidului GQ1c 60, 61, 206  
Oligoglucidul ganglioizidului GT2 59, 60, 204  
Oligoglucidul ganglioizidului GT1a 57, 199  
Oligoglucidul ganglioizidului GT1b 58, 59, 202  
Oligoglucidul ganglioizidului GT1c 60, 205  
Oligoglucidul ganglioizidului GT3 (v. Trisialosil-lactoză)  
Ornitină 76, 79, 80  
Oxidoscualen 116  
19-Oxotestosteronă 122

PAPS (v. 3'-Fosfoadenozin 5-fosfosulfat)  
2,3,4,5,6-Pentaacetil-al-D-glucoză 21  
3 $\beta$ , 5,6,7,8-pentahidroxicolestan 235  
Pentahidroxietilcolestan 244  
Perhidrociclopentenofenantren 112  
PGA (v. acid 3-fosfoglicerice)  
*Pinus nigra* 162, 164  
PIP<sub>2</sub> (v. fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatul)  
PIP<sub>3</sub> (v. fosfatidilinozitol 3,4,5-trisfosfatul)  
Pirofosfat 130  
Polioli 33-35  
Pregnan 113  
Pregnandiol 124, 128  
5 $\beta$ -Pregnan 3,20-dionă 124  
5 $\beta$ -Pregnan 3 $\alpha$ -ol 20-onă 124  
Pregnantriol 128  
Pregnanolonă 128, 238  
Pregnenolonă 123, 126, 128  
Progesteronă 123, 124, 125, 128, 238  
Prolină 67, 73, 74, 80

Propan 13  
Proteine 85, 86  
Provitamina D2 (v. Ergosterol)  
Provitamina D3 (v. 7-dehidrocolesterol)  
D-Psicoză 32, 177  
PtdIns(3,4)P<sub>2</sub> (v. fosfatidilinozitol 3,4-bisfosfat)  
PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> (v. fosfatidilinozitol 3,4,5-trisfosfat)

L-Ramnoză 33, 178  
Reacția Hell-Volhard-Zelinski 68  
Reacția Malaprade 10, 43-47  
Retinal 171  
Retinol 171  
Rhodococcus 48  
Ribită (v. ribitol)  
Ribitol 34, 133, 178  
D-Riboză 20, 31, 176  
L-Riboză 176  
D-Ribuloză 32  
D-Ribozo 1-fosfat 36  
Ribozo 5-fosfat 37  
Ribulozo 5-fosfat 37  
Ribulozo 1,5-bisfosfat 36, 37, 38  
Ribulozo 1,5-bisfosfat (2-ceto) 38  
Ribulozo 1,5-bisfosfat (3-ceto) 38  
Ribulozo 1,5-difosfat (v. Ribulozo 1,5-bisfosfat )

*Scaun*, reprezentare tip, 234  
Schisto 52  
Scualen 109, 231  
Scualen sintaza 109  
Secale cornutum 43  
Semialdehida adipică 213  
Semialdehida azelaică 212, 213  
Semialdehida glutarică 214  
Semialdehida malonică 211  
Semialdehida pimelică 214  
Semialdehida sebacică 216  
Semialdehida suberică 214  
Semialdehidă succinică 72, 211, 217  
Seminolipid (v. Glicoglicerolipide, esteri sulfat)  
Serină 67, 69, 71, 75, 80, 81, 84  
Sfingomielină (v. Ceramid-fosforil-colină)  
Sfingozină 102-104, 225  
Sfingozin 1-fosfat 104, 224  
Sfingozin-fosforil-colină 105, 226

Sialosil-galactoză 53, 191  
 Sialosil-lactoză 53, 191  
 Sinteza Bucherer 78  
 Sinteza Erlenmeyer 77  
 Sinteza Gabriel 70  
 Sinteza Strecker 71  
 Soforoză (v. Glucopiranozil $\beta$ 1-2glucoză)  
 Sophora 44  
 D-Sorbitol 34, 179  
 D-Sorboză 32  
 Spectre IR 115  
 Spectre RMN 115  
 Squalus aquarhias 109  
 Stevia rebaudiana 44  
 Sitosterol 244  
 Stigmasterol 244  
 Strecker (v. Sinteza Strecker)  
 Succinil-CoA 130  
 Sucroză (v.  $\alpha$ -D-Glucopiranozil- $\beta$ -D-fructofuranoză)  
 Sucrozo 6-fosfat 47  
 Sulfatid (v. cerebrozid sulfat și sulfo-esteri)  
 Sulfatide glucuronilate neolacto 144  
 Sulfoesteri ai glucidelor și nucleotidelor 39  
 Sulfo-gangliotriaozil-ceramid 147  
 Sulfo-glicoglicerolipide 167  
 Sulfo-globo-pentaozilceramid 153-156  
 Sulfo-heptahexozil-ceramid 145  
 Sulfo-lactozilceramid 143  
 Sulfo-muco-trihexozilceramid 146  
 Sulfo-neolactotetraozil-ceramid 152, 153  
 Sulfono-glicoglicerolipide 168-170, 262  
 Sulfo-sialosil-glucozil-ceramid 157  
 Sulfo-trihexozilceramid 146

D-Tagatoză 32  
 D-Taloză 20, 32, 177  
 Testosteronă 121, 122, 128, 243  
 Tetraglicozil-diacilgliceroli 165-167  
 Tetraglucozil-glucoză 52, 190  
 Tetrahidroaluminat de litiu 82  
 Tetrahidroxi-ceto-pregnan 239, 242  
 Tetramanozil-glucoză 53, 190  
 Tetrametil- $\beta$ -D-glucofuranozid 26  
 Tetrametil- $\beta$ -D-glucopiranozid 25  
 2,3,5,6-Tetrametilglucoză 26  
 2,3,4,6-Tetrametilglucoză 25, 26  
 Tetritol 16  
*Theragra chalcogramma* 163  
*Thuja occidentalis* 162, 164  
 Tionsulfolipid 168-170  
 Tirozină 67, 78, 80

Tocoferoli 172-174  
 Tocoli 172  
 Tocotrienoli 173, 263  
 Trans 2-hexadecenol 224-226  
 Trehalază 44  
 Trehaloză (v. Glucopiranozil- $\alpha$ 1- $\alpha$ 1glucopiranozilzil)  
 Trehalozo fosfat 43  
 D-Treitol 34  
 Treonină 67, 70, 78-81, 84  
 D-Treoză 20, 31, 176  
 L-Treoză 31, 176  
 Tribromură de fosfor 68  
 Triglicozil-diacilgliceroli 165-167  
 Trihidroxietopregnan 238  
 3 $\beta$ ,5,6-Trihidroxicolestan 233  
 Trihidroxietilcolestan 244  
 Triptofan 67, 77, 78, 80  
 Trisialosil-lactoză 54, 193  
  
 Uracil 228  
 Uridin 5'-fosfat 107, 228  
 UDP N-acetilgalactozaminid 137, 250  
 UDP N-acetilgalactozaminid 4-sulfat 137, 251  
 UDP N-acetilgalactozaminid 6-sulfat 137, 250  
 UDP N-acetilglucozaminid 137, 250  
 UDP-Arabinopiranozid 138  
 UDP-Galactopiranozid 136, 249  
 UDP-Glucopiranozid 43, 47, 130, 136, 249  
 UDP-Galacturonopiranozid 138  
 UDP-Glucuronopiranozid 138  
 UDP-Xilopiranozid 138  
  
 Valină 67, 69, 71, 80  
*Vigna angularis* 164, 165  
 Vitamina A (v. axeroftoli)  
 Vitamina D<sub>2</sub> (v. și ergosterol) 128, 172  
 Vitamina D<sub>3</sub> (v. și 7-dehidrocolesterol și colecalciferol) 128, 172  
 Vitamina E (v. Tocoferoli )  
 Vitamina K (v. Filochinone, menachinone)  
 Vitamina F (v. Acizi grași polinesaturați)  
 Vitamine liposolubile 171-174

D-Xiloză 20, 31, 103, 176  
 L-Xiloză 176  
 D-Xiluloză 32

Zaharoză (v.  $\alpha$ -D-Glucopiranozil- $\beta$ -D-fructofuranozil)  
 Zimosterol 118, 234





# DATA RESTITUIRII

|               |  |  |
|---------------|--|--|
| 16. MAR. 2002 |  |  |
| 22 APR. 2002  |  |  |
| 13. MAR. 2003 |  |  |
| 10. FEB. 2005 |  |  |
| 29. MAI. 2007 |  |  |
| 24. IAN. 2009 |  |  |
| 07 IUN. 2012  |  |  |
|               |  |  |
|               |  |  |

ISBN 973-575-591-2

Lei 94000